

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ипратерол-натив

Регистрационный номер: ЛП-002166

Торговое название препарата: Ипратерол-натив

Международное непатентованное наименование: Ипратропия бромид + Фенотерол

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав на 1 мл:

Активное вещество:

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Фенотерола гидробромид | 0,5 мг |
| Ипратропия бромид моногидрат | 0,261 мг |
| (в пересчете на ипратропия бромид | 0,25 мг) |

Вспомогательные вещества:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Натрия бензоат | 0,5 мг |
| Динатрия эдетата дигидрат | 0,554 мг |
| Лимонной кислоты моногидрат | 1,5 мг |
| Натрия гидроксид | до pH 3,2 |
| Вода для инъекций | до 1,0 мл |

Описание: прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость

Фармакотерапевтическая группа: бронхолитическое средство комбинированное (β_2 -адреномиметик селективный + м-холиноблокатор)

Код АТХ: R03AK03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ипратерол-натив содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид - м-холиноблокатор и фенотерол - β_2 -адреномиметик.

Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием. У пациентов с бронхоспазмом, связанным с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение ОФВ₁ и ПСВ на 15% и более) отмечено в течение 15 минут,

максимальный эффект достигался через 1-2 часа и продолжался у большинства пациентов до 6 часов после введения.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерол избирательно стимулирует β_2 -адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция β_1 -адренорецепторов происходит при использовании высоких доз.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при использовании фенотерола в более высоких дозах, отмечалось усиление мукоцилиарного клиренса.

Бета-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией β_2 -адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, стимуляцией β_1 -адренорецепторов. Как и при использовании других бета-адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QT_c при использовании высоких доз. Клиническая значимость этого проявления не выяснена.

Тремор является наиболее частым нежелательным эффектом при использовании агонистов бета-адренорецепторов.

При совместном применении этих двух активных веществ бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практически полном отсутствии побочных эффектов.

Фармакокинетика

Отсутствуют доказательства того, что фармакокинетика комбинированного препарата отличается от таковой каждого из отдельных компонентов.

Всасывание

Ипратропия бромид. При ингаляционном пути введения для ипратропия бромида характерна крайне низкая абсорбция со слизистой дыхательных путей. Концентрация

активного вещества в плазме находится на нижней границе определения, и измерить ее можно лишь при применении высоких доз активного вещества, а также благодаря использованию специфических методов обогащения. При ингаляционном применении в терапевтических дозах концентрации ипратропия бромид в плазме были в 1000 раз ниже, чем после приема внутрь и внутривенного введения.

Фенотерол. В зависимости от метода ингаляции и используемой ингаляционной системы около 10-30% активного вещества достигает нижних дыхательных путей, а остальная часть депонируется в верхних дыхательных путях и проглатывается. В результате некоторое количество ингалируемого фенотерола попадает в желудочно-кишечный тракт. Всасывание носит двухфазный характер - 30% фенотерола быстро всасывается с периодом полувыведения 11 минут, 70% всасывается медленно с периодом полувыведения 120 минут. Не существует корреляции между концентрациями фенотерола в плазме крови, достигаемыми после ингаляции, и фармакодинамической кривой «время - эффект». Длительный бронхорасширяющий эффект препарата после ингаляции, сравнимый с соответствующим эффектом, достигаемым после внутривенного введения, не поддерживается высокими концентрациями активного вещества в системном кровотоке. После введения внутрь всасывается около 60% фенотерола. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови - 2 часа.

Распределение

Ипратропия бромид. Будучи производным четвертичного азота, плохо растворяется в жирах и слабо проникает через биологические мембраны. Не кумулирует.

Фенотерол. Связь с белками плазмы 40-55%. Фенотерол в неизменном виде проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Ипратропия бромид. Метаболизируется в печени. Известно до 8 метаболитов ипратропия, которые слабо связываются с мускариновыми рецепторами.

Фенотерол. Метаболизируется в печени. Через 24 часа 60% от введенной внутривенно дозы и 35% от пероральной экскретируется с мочой. Эта доля активного вещества подвергается биотрансформации вследствие «эффекта первичного прохождения» через печень, в результате чего биодоступность препарата после введения внутрь падает приблизительно до 1,5%. Этим объясняется то, что проглоченное количество препарата практически никак не сказывается на уровне активного вещества в плазме крови, достигаемом после ингаляции. Биотрансформация фенотерола у человека протекает исключительно путем конъюгации с сульфатами преимущественно в стенке кишечника.

Выведение

Ипратропия бромид. Выводится преимущественно через кишечник. Около 25% выводится в неизменном виде, остальная часть - в виде многочисленных метаболитов.

Фенотерол. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов.

При парентеральном введении фенотерол выводится соответственно трехфазной модели с периодами полувыведения - 0,42 минуты, 14,3 минуты и 3,2 часа.

Фармакокинетика комбинации ипратропия бромида и фенотерола в популяции лиц пожилого и детского возраста, а также у пациентов с нарушенными функциями печени и почек не изучена.

Показания к применению

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и, особенно, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит с наличием эмфиземы легких или без нее.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к фенотеролу или атропиноподобным препаратам или другим компонентам препарата Ипратерол-натив.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
- Тахикардия.
- I и III триместры беременности.

С осторожностью

Закрывугольная глаукома, артериальная гипертензия, сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев), заболевания сердца и сосудов, такие как хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аортальный стеноз, выраженные поражения церебральных и периферических артерий, гипертиреоз, феохромоцитома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, муковисцидоз, II триместр беременности, грудное вскармливание, детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные доклинических исследований и опыт применения комбинации ипратропия бромида и фенотерола показывают, что компоненты лекарственного препарата не оказывают негативного влияния при беременности. Следует учитывать возможность ингибирующего эффекта фенотерола на сократительную активность матки. Препарат противопоказан в I и III триместрах беременности (возможность ослабления родовой

деятельности фенотеролом). Следует с осторожностью применять препарата во II триместре беременности. Фенотерол проникает в грудное молоко. Данных, подтверждающих, что ипратропия бромид проникает в грудное молоко, не получено. Однако препарат Ипратерол-натив следует с осторожностью назначать кормящим матерям.

Способ применения и дозы

Доза должна подбираться индивидуально. Во время проведения терапии требуется медицинское наблюдение. Рекомендуются следующие дозы:

У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет:

Острые приступы бронхиальной астмы

При легких и умеренных приступах во многих случаях рекомендуется 1 мл (20 капель).

В особенно тяжелых случаях, например у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, при неэффективности доз, указанных выше, могут потребоваться более высокие дозы, до 2,5 мл (50 капель).

Максимальная доза, может достигать 4,0 мл (80 капель).

Максимальная суточная доза - 8,0 мл (160 капель).

Курсовое и длительное лечение

При необходимости повторного применения для каждого введения используют 1-2 мл (20-40 капель) до 4 раз в сутки.

В случае умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентиляции легких рекомендуется доза, нижний уровень которой составляет 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте 6-12 лет:

Острые приступы бронхиальной астмы

Во многих случаях для быстрого купирования симптомов рекомендуется 0,5 - 1 мл (10 - 20 капель).

В тяжелых случаях, если доза 1 мл (20 капель) оказывается неэффективной, могут потребоваться более высокие дозы, до 2 мл (40 капель).

В особо тяжелых случаях, если доза до 2,0 мл (40 капель) оказывается неэффективной, возможно применение (при условии медицинского наблюдения) максимальной дозы, достигающей 3,0 мл (60 капель).

Максимальная суточная доза может достигать 4,0 мл (80 капель).

Курсовое и длительное лечение

При необходимости повторного применения используют для каждого введения 0,5 - 1 мл (10 - 20 капель) до 4 раз в сутки.

В случаях умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентиляции легких рекомендуемая доза - 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг):

В связи с тем, что информация о применении препарата в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения):

около 25 мкг ипратропия бромиды и 50 мкг фенотерола гидробромиды = 0,1 мл (2 капли) на кг массы тела (на одну дозу), но не более 0,5 мл (10 капель) (на одну дозу).

Максимальная суточная доза - 1,5 мл.

Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с подходящим небулайзером) и не применять перорально.

Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Рекомендуемая доза должна разводиться 0,9% раствором натрия хлорида до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применяться (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор Ипратерола-натив для ингаляций не должен разводиться дистиллированной водой.

Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением, остатки разведенного раствора следует уничтожать.

Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления.

Дозирование может зависеть от метода ингаляции и вида небулайзера.

Длительность ингаляции может контролироваться по расходованию разведенного объема.

Раствор Ипратерола-натив для ингаляций может применяться с использованием различных коммерческих моделей небулайзеров. В тех случаях, когда имеется настенный кислород, раствор лучше всего применять при скорости потока 6 - 8 литров в минуту.

Необходимо следовать инструкции по применению, обслуживанию и чистке прибора, поставляемой совместно с небулайзером.

Побочное действие

Определение частоты: очень часто (>1/10), часто (от 1/100 до 1/10), нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10000 до 1/1000), очень редко (< 1/10000).

Со стороны нервной системы: часто - мелкий тремор скелетной мускулатуры, нервозность; редко - головная боль, головокружение, очень редко - изменение психики.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тахикардия, сердцебиение (особенно у пациентов с отягощающими факторами); редко (при использовании в высоких дозах) - снижение диастолического артериального давления, повышение систолического артериального давления, аритмия (в т.ч.фибриляция предсердий).

Со стороны дыхательной системы: редко - кашель, местное раздражение дыхательных путей, фарингит; очень редко - парадоксальный бронхоспазм, ларингоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – сухость во рту; нечасто - нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, рвота, запор, диарея (особенно у пациентов с муковисцидозом).

Со стороны органа зрения: при попадании препарата в глаз - мидриаз, повышение внутриглазного давления, глаукома, боль в глазном яблоке; иногда при лечении препаратом отмечаются обратимые нарушения аккомодации и глаукома.

Боль в глазном яблоке или дискомфорт, нечеткое зрение, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами, в сочетании с гиперемией конъюнктивы и корнеальным отеком могут быть симптомами острой глаукомы. Следует использовать суживающие зрачок капли и немедленно обратиться к офтальмологу.

Аллергические реакции: редко - кожная сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица, крапивница.

Прочие: задержка мочи, повышенное потоотделение, гипокалиемия, чувство общей слабости, миалгии.

Передозировка

Симптомы передозирования обычно связаны с действием фенотерола. Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, повышения артериального давления, увеличения различия между систолическим и диастолическим артериальным давлением, стенокардии, аритмии и чувства «приливов» крови к лицу, чувство тяжести за грудиной, усиление бронхообструкции, метаболического ацидоза. Возможные симптомы передозировки, обусловленные ипратропия бромидом (такие как, сухость во рту, нарушение аккомодации), выражены слабо и транзиторно, что объясняется его местным применением.

Лечение: рекомендуется назначение седативных средств, анксиолитических лекарственных препаратов (транквилизаторов), в тяжелых случаях - интенсивная терапия.

В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительнее селективных β_1 -адреноблокаторов. Однако у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ следует учитывать возможность усиления бронхиальной обструкции, которая может привести к летальному исходу под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать их дозу.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение других бета-адреномиметических средств, антихолинергических препаратов системного действия и ксантиновых производных (например, теофиллина) могут усиливать бронхорасширяющее действие препарата Ипратерол-натив.

Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия препарата при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с применением бета-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Следует с осторожностью назначать β_2 -адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усилить действие бета-адренергических средств.

Ингаляция средств для общей анестезии галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Совместное применение препарата Ипратерол-натив с кромоглициевой кислотой и/или глюкокортикостероидами увеличивает эффективность терапии.

Особые указания

В случае неожиданного быстрого усиления одышки (затруднений дыхания) следует без промедления обратиться к врачу.

Длительное применение:

- у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или легкой и среднетяжелой формами ХОБЛ, симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения;

- у пациентов с бронхиальной астмой или тяжелыми формами ХОБЛ следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих β_2 -адреномиметики, таких как препарат Ипратерол-натив, для купирования бронхиальной

обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции увеличение дозы β_2 -агонистов, в том числе препарата Ипратерол-натив, больше рекомендуемой в течение длительного времени не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом Ипратерол-натив только под медицинским наблюдением.

Пациенты должны быть проинструктированы о правильном применении ингаляционного раствора препарата Ипратерол-натив. Для предупреждения попадания раствора в глаза рекомендуется, чтобы раствор, используемый с помощью небулайзера, вдыхался через мундштук. При отсутствии мундштука должна использоваться плотно прилегающая к лицу маска. Особенно тщательно должны заботиться о защите глаз пациенты, предрасположенные к развитию глаукомы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Случаи головокружения и нечеткости зрения при применении препарата могут оказать негативное влияние на вышеупомянутую способность.

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 0,25 мг+0,5 мг/мл. По 20 мл препарата во флаконы из темного стекла с полиэтиленовой капельницей и завинчивающейся полипропиленовой крышкой.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.