

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Berodual[®], rastvor za raspršivanje, 0,5 mg/mL + 0,25 mg/mL
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 20 mL

Proizvođač: **ISTITUTO DE ANGELI S.R.L.**

Adresa: **Loc. Prulli, 103/C, Firenze, Reggello, Italija**

Podnosilac zahteva: **BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Milentija Popovića 5a, Beograd**

1. IME LEKA

Berodual[®], 0,5 mg/mL + 0,25 mg/mL, rastvor za raspršivanje

INN: fenoterol, ipratropijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1mL (=20 kapi) rastvora za raspršivanje sadrži:
0,261 mg ipratropijum-bromida (što odgovara 0,25 mg ipratropijum-bromida, bezvodnog) i 0,50 mg fenoterol-hidrobromida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1 mL (=20 kapi) rastvora za raspršivanje sadrži 0,1 mg benzalkonijum-hlorida i 0,5 mg dinatrijum-edetat, dihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za raspršivanje.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor bez suspendovanih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Berodual se koristi u prevenciji i terapiji dispneje u hroničnim opstruktivnim bolestima disajnih puteva:

- Alergijska i nealergijska (endogena) bronhijalna astma, astma izazvana naporom i hronični opstruktivni bronhitis sa i bez emfizema.

Napomena: Prilikom dugotrajne primene ovog leka, potrebno je istovremeno primenjivati i kortikosteroidnu antiinflamatornu terapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Samo za inhalaciju primenom nebulizatora

Terapiju treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara, npr. u bolničkom okruženju. Nakon konsultacije sa iskusnim lekarom, terapija kod kuće može da se preporuči pacijentima kod kojih je niska doza kratkodelujućih bronhodilatatora, beta-agonista, kao što je npr. inhalacija leka Berodual N, rastvora za inhalaciju pod pritiskom, bila nedovoljna da olakša disanje. Može se preporučiti i kod pacijenata kojima je potrebna primena leka putem nebulizatora (raspršivača) iz drugih razloga (npr. problemi sa rukovanjem inhalatorom za rastvor za inhalaciju pod pritiskom) ili kada postoji potreba za većom dozom kod iskusnih pacijenata.

Broj rešenja: 515-01-03126-15-001 od 20.07.2016. za lek Berodual[®], rastvor za raspršivanje, 1 x 20 mL, (0,5mg/mL+ 0,25mg/mL)

Terapiju rastvorom za raspršivanje treba uvek započeti najnižom preporučenom dozom. Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama i uskladiti sa težinom akutne epizode. Primenu leka treba prekinuti čim se postigne dovoljno ublažavanje simptoma.

Rastvor za raspršivanje je namenjen samo za primenu putem odgovarajućih nebulizatora i ne sme se primenjivati oralno.

Preporučenu dozu leka Berodula, rastvor za raspršivanje, treba razblažiti fiziološkim rastvorom (0,9%) do konačne zapremine od 3-4 mL. Potrebno je da se razblažen (spreman za upotrebu) rastvor, inhalira u obliku aerosola sve dok se ne postigne dovoljno ublažavanje simptoma.

Svaki put pre primene razblaženi, spreman za upotrebu, rastvor mora da bude sveže pripremljen. Potrebno je razblažen, spreman za upotrebu, rastvor primeniti neposredno nakon pripreme; svu preostalu količinu razblaženog rastvora treba odbaciti. Treba slediti uputstva koja daje proizvođač uređaja za inhalaciju.

Preporučuje se da se rastvor za raspršivanje primenjuje preko usnika. Ukoliko usnik nije dostupan, nego se umesto njega koristi maska za inhalaciju, neophodno je da maska bude odgovarajuća. Potrebno je posebno upozoriti pacijente sa predispozicijom za pojavu glaukoma, kako bi zaštitili oči.

Rastvor za inhalaciju se može primenjivati putem različitih na tržištu dostupnih nebulizatora. Izloženost leku u plućima i sistemska izloženost leku zavise od toga koji se nebulizator koristi i, zavisno od efikasnosti uređaja, može biti viša nego prilikom primene leka Berodual N, rastvor za inhalaciju pod pritiskom, koji se primenjuje pomoću inhalatora sa dozatorom.

Način primene

Preporučuje se primena sledećih doza leka Berodual:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina:

U terapiji akutnih napada iznenadnih bronhijalnih spazama, u zavisnosti od težine akutne epizode, mogu se primeniti za inhalaciju, doze u rasponu između 1,0-2,5 mL (20-50 kapi) leka Berodual, nakon razblaženja fiziološkim rastvorom do zapremine 3-4 mL.

Za izuzetno teške slučajeve mogu se primeniti za inhalaciju doze do 4 mL (80 kapi) leka Berodual, nakon razblaženja fiziološkim rastvorom do zapremine 3-4 mL.

U ciljanoj prevenciji napada astme izazvane naporom ili pre predviđenog kontakta sa alergenom, mogu se primeniti za inhalaciju doze od 0,1-0,2 mL (2-4 kapi) leka Berodual, nakon razblaženja sa 2-3 mL fiziološkog rastvora. Ukoliko postoji mogućnost, lek Berodual je potrebno primeniti 10-15 minuta pre događaja koji može da izazove napad.

Deca uzrasta od 6 do 12 godina:

U terapiji akutnih napada astme, u zavisnosti od težine akutne epizode i uzrasta, mogu se primeniti za inhalaciju doze u rasponu između 0,5-2,0 mL (10 i 40 kapi) leka Berodual, nakon razblaženja fiziološkim rastvorom do zapremine 3-4 mL.

U ciljanoj prevenciji napada astme izazvane naporom ili pre predviđenog kontakta sa alergenom, mogu se

primeniti za inhalaciju doze od 0,1-0,2 mL (2-4 kapi) leka Berodual, nakon razblaženja sa 2-3 mL fiziološkog rastvora. Ukoliko postoji mogućnost, lek Berodual je potrebno primeniti 10-15 minuta pre događaja koji može izazvati napad.

Deca uzrasta ispod 6 godina:

Zbog ograničenog broja podataka o primeni leka Berodual u ovoj uzrasnoj grupi, primena ovog leka se preporučuje samo pod lekarskim nadzorom i to u sledećim dozama:

0,1 mL (2 kapi) po kg telesne mase, do maksimalno 0,5 mL (10 kapi), nakon razblaženja fiziološkim rastvorom do zapremine 3-4 mL.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Berodual je kontraindikovana kod pacijenata kod kojih je poznata preosetljivost na fenoterol-hidrobromid i/ili ipratropijum-bromid, supstance slične atropinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leku (videti odeljak 6.1). Lek Berodual je takođe kontraindikovan kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom i tahiaritmijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijentima treba savetovati da se odmah obrate lekaru u slučaju akutnog, brzog pogoršanja dispneje.

Kao i drugi inhalacioni lekovi i Berodual može da dovede do paradoksalnog bronhospazma koji može da ugrozi život. Ako dođe do paradoksalnog bronhospazma, mora se odmah obustaviti terapija lekom Berodual i uvesti alternativna terapija.

U sledećim stanjima, lek Berodual treba primeniti samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika, posebno kada se primenjuju doze veće od preporučenih:

- neadekvatno kontrolisani dijabetes melitus,
- nedavni infarkt miokarda,
- miokarditis,
- teško organsko oboljenje srca ili krvnih sudova (posebno uz postojeću tahikardiju),
- hipertiroidizam,
- feohromocitom.

Neželjena dejstva na kardiovaskularni sistem se mogu javiti pri upotrebi simpatomimetičkih lekova, uključujući lek Berodual. Podaci dobijeni nakon stavljanja leka u promet i objavljeni radovi daju određene dokaze o retkoj pojavi ishemije miokarda povezanoj sa primenom beta agonista. Potrebno je upozoriti pacijente sa teškim srčanim oboljenjima (npr. ishemijskom bolesti srca, aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom) koji upotrebljavaju lek Berodual da potraže savet lekara ako osete bol u grudima ili druge simptome pogoršanja srčanog oboljenja. Posebnu pažnju treba obratiti na procenu simptoma kao što su dispneja i bol u grudima, jer oni mogu biti respiratornog ili kardiološkog porekla.

Lek Berodual, slično drugim antiholinergičkim lekovima, treba koristiti oprezno kod pacijenata sa:

- predispozicijom za glaukom zatvorenog ugla,
- već postojećom opstrukcijom urinarnog trakta (npr. hiperplazija prostate ili opstrukcija vrata mokraćne bešike),

- renalnom insuficijencijom,
- hepatičnom insuficijencijom.

Zabeleženi su izolovani slučajevi oftalmoloških komplikacija (tj. midrijaza, povišeni intraokularni pritisak, glaukom zatvorenog ugla, bol u oku) kada je ipratropijum-bromid, primenjen sam ili u kombinaciji sa nekim adrenergičkim beta₂-agonistom, u obliku aerosola dospelo u kontakt sa očima.

Upozorenje! Pacijente treba obučiti kako da pravilno primenjuju lek Berodual, rastvor za raspršivanje. Treba voditi računa da lek ne dospe u kontakt sa očima.

Znaci akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu biti:

- bol u oku ili nelagodnost,
- zamagljeni vid,
- haloi oko izvora svetlosti,
- prebojene slike,
- crvenilo očiju zbog konjunktivalne kongestije i edema rožnjače.

Ukoliko se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, treba se odmah obratiti specijalisti oftamologije, kako bi započeo terapiju miotičkim kapima.

Pacijenti sa cističnom fibrozom mogu biti skloniji poremećajima gastrointestinalne pokretljivosti usled inhalacione primene antiholinergika. To može dovesti do prekida terapije.

Dugotrajna terapija

- Kod pacijenata sa astmom lek Berodual treba koristiti isključivo po potrebi. Kod pacijenata sa blagom HOBP može se dati prednost terapiji po potrebi (usmerenoj na ublažavanje simptoma) u odnosu na redovnu primenu.
- Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom i HOBP, koja reaguje na steroide, treba razmotriti dodatnu primenu ili povećanje doze antiinflamatornih lekova za kontrolu inflamacije disajnih puteva i prevenciju pogoršanja bolesti.

Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, povećanje potrebe za uzimanjem lekova koji sadrže beta₂-agoniste, kao što je lek Berodual, za lečenje bronhijalne opstrukcije, ukazuje na pogoršanje bolesti.

Ako se bronhijalna opstrukcija pogorša, može biti neodgovarajuće i moguće opasno da se prosto povećava upotreba lekova koji sadrže beta₂-agoniste, iznad preporučene doze tokom dužeg vremenskog perioda. U ovoj situaciji, terapiju pacijenta, a posebno adekvatnost antiinflamatorne terapije sa inhalacionim kortikosteroidima, treba revidirati, ili dozu postojećih antiinflamatornih lekova prilagoditi ili uvesti u terapiju druge lekove kako bi se sprečilo pogoršanje bolesti koje može da ugrozi život.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva povećanog rizika za nastanak ozbiljnih komplikacija primarne bolesti, uključujući i smrtne ishode, kada je bronhijalna astma tokom dužeg vremenskog perioda lečena visokim i izrazito visokim dozama inhalacionih beta₂-simpatomimetika bez adekvatne antiinflamatorne terapije. Uzročna veza još uvek nije potpuno razjašnjena, međutim, smatra se da neadekvatna antiinflamatorna terapija ima ključnu ulogu.

Ostale simpatomimetičke bronhodilatatore treba koristiti sa lekom Berodual, rastvorom za raspršivanje, samo pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.5).

Prekomerna terapija beta₂-agonistima može da izazove potencijalno tešku hipokalemiju (videti odeljak 4.9). Kod pacijenata sa niskim vrednostima kalijuma, preporučuje se praćenje nivoa kalijuma.

Nivo šećera u krvi može biti povišen. Stoga kod pacijenata sa dijabetes melitusom treba kontrisati nivo šećera u krvi.

Nakon primene leka Berodual može doći do trenutne reakcije preosetljivosti, što se manifestuje retkim slučajevima urtikarije, angioedema, osipa, bronhospazma, orofaringealnog edema i drugih alergijskih reakcija.

Ovaj proizvod sadrži konzervans benzalkonijum-hlorid i stabilizator dinatrijum-edetat, dihidrat. Kada se inhaliraju, ove komponente mogu da izazovu hiperreaktivnost disajnih puteva kod osetljivih pacijenata.

Primena leka Berodual, rastvora za raspršivanje, može da ima za posledicu pozitivne rezultate na doping testu.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dugotrajna istovremena primena leka Berodual sa drugim antiholinergičkim lekovima nije ispitivana, pa se prema tome i ne preporučuje.

Istovremena primena sledećih lekova/grupa lekova može uticati na efekat leka Berodual.

- Može pojačati dejstvo i/ili povećati rizik od pojave neželjenih reakcija istovremenom primenom sa:
 - drugim beta-adrenergičkim lekovima (svi načini primene),
 - drugim antiholinergicima (svi načini primene),
 - derivatima ksantina (kao što je teofilin),
 - antiinflamatornim supstancama (kortikosteroidima),
 - inhibitorima monoaminoooksidaze,
 - tricikličnim antidepresivima,
 - halogenovanim ugljovodoničnim anestheticima (npr. halotan, trihaloroetilen i enfluran). Posebno oni mogu pojačati efekte na kardiovaskularni sistem.
- Oslabljen efekat:
 - istovremena primena sa beta-blokatorima.
- Druge moguće interakcije:

Hipokalemija izazvana beta₂-agonistima može da se pojača istovremenom terapijom derivatima ksantina, glikokortikosteroidima i diureticima. Ovo treba uzeti u obzir posebno kod pacijenata sa teškom opstrukcijom disajnih puteva.

Hipokalemija može da poveća rizik za nastanak aritmije kod pacijenata koji primaju digoksin. Uz to, hipoksija može da pogorša dejstvo hipokalemije na srčani ritam. U ovakvim situacijama preporučuje se praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Rizik od nastanka akutnog pogoršanja glaukoma (vidite odeljak 4.4) je povećan kada ipratropijum-bromid u obliku aerosola dospe direktno u kontakt sa očima; primenjen sam ili u kombinaciji sa adrenergičkim beta₂-agonistom.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Neklinički podaci u kombinaciji sa raspoloživim iskustvom kod ljudi pokazali su da nema dokaza o neželjenom dejstvu fenoterola ili ipratropijuma na trudnoću. Međutim, i pored toga treba se pridržavati uobičajenih mera opreza kada je u pitanju primena lekova tokom trudnoće.

Inhibitorski efekat fenoterola na kontrakcije uterusa treba uzeti u obzir. Upotreba beta₂-simpatomimetika pri kraju trudnoće ili u visokim dozama može dovesti do neželjenih efekata na novorođenče (tremor, tahikardija, variranje vrednosti šećera u krvi, hipokalemija).

Neklinička ispitivanja su pokazala da se fenoterol izlučuje u majčino mleko. Nije poznato da li se u mleko izlučuje i ipratropijum, pa nije verovatno da ipratropijum dospe u odojče u većoj meri, posebno kada se primenjuje u vidu aerosola. Budući da se mnogi lekovi izlučuju u majčino mleko, treba biti oprezan kada se lek Berodual primenjuje kod dojilja.

Klinički podaci o uticaju kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida, kao i pojedinačnih komponenti ove kombinacije na fertilitet nisu dostupni. Nekliničke studije obavljene sa pojedinačnim komponentama, ipratropijum-bromidom i fenoterol-hidrobromidom nisu pokazale neželjena dejstva na fertilitet (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka Berodual na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, pacijentima treba reći da se mogu javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice, tremora, poremećaja akomodacije, midrijaze i zamagljenog vida tokom terapije lekom Berodual. Stoga tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama savetuje se oprez. Ako pacijenti oseće prethodno navedena neželjena dejstva, treba da izbegavaju potencijalno rizične aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kao i svi drugi lekovi, i lek Berodual može da dovede do neželjenih dejstava.

a) Opšti opis neželjenih dejstava:

Mnoga od navedenih neželjenih dejstava mogu se pripisati antiholinergičkim i beta-adrenergičkim efektima leka Berodual.

b) Tabelarni prikaz neželjenih dejstava:

Navedena neželjena dejstva leka zabeležene su iz podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja i farmakovigilance nakon puštanja leka u promet.

Za procenu neželjenih dejstava, primenjeni su sledeći kriterijumi za definisanje njihove učestalosti:

Veoma česta:	(≥1/10)
Česta:	(≥1/100 <1/10)
Povremena:	(≥1/1000 <1/100)
Retka:	(≥1/10000 <1/1000)
Veoma retka:	(<1/10000)

Nije poznata: (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Imunološki poremećaji:

Retka: Anafilaktičke reakcije*, hipersenzitivnost*

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Retka: Hipokalemija*

Vrlo retka: Povećanje nivoa šećera u krvi

Psijijatrijski poremećaji:

Povremena: Nervoza

Retka: Agitacija, mentalne promene

Poremećaji nervnog sistema:

Povremena: Glavobolja, tremor, vrtoglavica

Nepoznata učestalost: Hiperaktivnost

Poremećaji na nivou oka:

Retka: Glaukom*, povećan intraokularni pritisak*, poremećaj akomodacije*, midrijaza*, zamagljen vid*, bol u oku*, kornealni edem*, konjuktivalna hiperemija*, halo oko izvora svetlosti* ("halo vision")

Kardiološki poremećaji:

Povremena: Tahikardija, palpitacije

Retka: Aritmije, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija*, ishemija miokarda*

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Česta: Kašalj

Povremena: Faringitis, disfonija

Retka: Bronhospazam, iritacija grla, faringealni edem, laringospazam*, paradoksalni bronhospazam (izazvan inhalacijom)*, suvo grlo*

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremena: Povraćanje, mučnina, suva usta

Retka: Stomatitis, glositis, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta**, dijareja, konstipacija*, edem usta*, gorušica

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Retka: Urtikarija, osip po koži, pruritus, angioedem*, petehije, hiperhidroza*

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Retka: Mišićna slabost, mišićni spazmi, mijalgija

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

Retka: Urinarna retencija

Laboratorijska ispitivanja

Povremena: Povećanje krvnog pritiska (sistolnog)

Retka: Smanjenje krvnog pritiska (dijastolnog), trombocitopenija

*Neželjeno dejstvo nije primećeno ni u jednoj od kliničkih studija sa lekom Berodual. Ova procena je izvršena na osnovu gornje granice njegovog 95% intervala pouzdanosti (*confidence interval*), računato na ukupnom broju svih lečenih pacijenata u skladu sa EU SmPC smernicom ($3/4968 = 0,00060$, što odgovara frekvenci ispoljavanja koja se označava kao “retka”).

**Posebno pacijenti sa cističnom fibrozom mogu biti skloniji poremećajima gastrointestinalne pokretljivosti tokom terapije sa inhalacionim antiholinergicima (koje sadrži lek Berodual).

c) Napomena o zajedničkim neželjenim dejstvima:

Kao i kod druge inhalacione terapije, znaci lokalne iritacije se mogu javiti i pri inhalaciji leka Berodual. Najčešća neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima bila su kašalj, suva usta, glavobolja, tremor, faringitis, mučnina, vrtoglavica, disfonija, tahikardija, palpitacije, povraćanje, povećanje sistolnog krvnog pritiska i nervoza.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

a) Simptomi intoksikacije

U zavisnosti od stepena predoziranja, sledeća neželjena dejstva – tipična za beta₂-adrenergičku stimulaciju se mogu javiti: crvenilo lica, ošamućenost, glavobolja, tahikardija, palpitacije, aritmija, hipotenzija ili čak šok, povećanje krvnog pritiska, uznemirenost, bol u gudima, uzbuđenost, moguće pojave ekstrasistola i ozbiljnog tremora, posebno prstiju, ali takođe i celog tela. Može se javiti hiperglikemija.

Gastrointestinalne tegobe, uključujući mučninu i povraćanje, se mogu javiti, posebno nakon oralnog predoziranja.

Metabolička acidoza, kao i hipokalemija su takođe zabeležene sa fenoterolom kada je primenjivan u dozama većim nego što je preporučeno za odobrene indikacije za lek Berodual.

Očekivani simptomi predoziranja ipratropijum-bromidom (kao što su suva usta, poremećaji akomodacije oka) su blagi jer je sistemska raspoloživost ipratropijuma veoma niska.

b) Terapija intoksikacije

Terapiju lekom Berodual treba obustaviti i razmotriti potrebu kontrolisanja elektrolita i acido-baznog statusa.

Primena sedativa i trankilizera a u teškim slučajevima i intenzivna suportivna terapija koja može uključivati i hospitalizaciju. Kao specifični antidoti za fenoterol pogodni su blokatori beta-receptora, posebno beta₁-selektivni. Međutim, mora se uzeti u obzir i mogući porast bronhijalne opstrukcije, pa dozu treba pažljivo prilagođavati kod pacijenata koji pate od astme ili HOBP zbog rizika od provociranja teškog bronhospazma, koji može da bude fatalan.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Adrenergici i drugi lekovi za opstruktivne plućne bolesti

ATC kod: R03AL01

Lek Berodual sadrži dve aktivne bronhodilatirajuće supstance: ipratropijum-bromid koji ima antiholinergičko dejstvo i fenoterol-hidrobromid koji ima beta-adrenergičko dejstvo.

Ipratropijum-bromid je kvaternerno amonijumovo jedinjenje koje ima antiholinergička (parasimpatolitička) svojstva. U prekliničkim studijama on inhibira *vagusom* posredovane reflekse tako što antagonizuje dejstvo acetilholina, neurotransmitera koji se oslobađa iz *vagusnog* nerva. Antiholinergici sprečavaju povećanje intraćelijske koncentracije kalcijuma (Ca⁺⁺) koje je izazvano interakcijom acetilholina sa muskarinским receptorom na bronhijalnom glatkom mišiću. Oslobađanje kalcijuma je posredovano sistemom sekundarnih glasnika koji se sastoji od IP3 (inozitol-trifosfat) i DAG (diacilglicerol).

Bronhodilatacija po inhalaciji ipratropijum-bromida je prvenstveno lokalna, ima dejstvo specifično za to mesto, a ne sistemsko.

Fenoterol-hidrobromid je simpatomimetik sa direktnim dejstvom, selektivno stimuliše beta₂-receptore u terapijskom rasponu doza. Stimulacija beta₁-receptora se dešava pri višim dozama. Okupiranjem beta₂-receptora aktivira se adenil ciklazu posredstvom stimulatornog Gs-proteina. Povećanje cikličnog AMP aktivira protein kinazu A, koja zatim fosforiliše ciljne proteine u ćelijama glatkih mišića. Ovo, zauzvrat, dovodi do fosforilacije kinaze miozinskih lakih lanaca, inhibicije hidrolize fosfatidilinozitola i otvaranja specifičnih kalcijumom aktiviranih kalijumovih kanala.

Fenoterol-hidrobromid relaksira bronhijalne i vaskularne glatke mišiće i štiti od bronhokonstriktivnih stimulanasa kao što su histamin, metaholin, hladan vazduh i alergeni (rani odgovor). Po akutnom davanju, inhibirano je oslobađanje bronhokonstriktivnih i proinflamatornih medijatora iz mast ćelija. Štaviše, po davanju viših doza fenoterola pokazan je porast mukocilijarnog klirensa (0,6 mg).

Veće koncentracije u plazmi, koje se češće postižu sa oralnim, a pogotovu intravenskim načinom davanja, inhibiraju pokretljivost materice. Isto tako, pri većim dozama zapažaju se i metabolička dejstva: lipoliza, glikogenoliza, hiperglikemija i hipokalemija koja je uzrokovana povećanim preuzimanjem K⁺ prvenstveno u skeletne mišiće. Beta-adrenergička dejstva na srce, kao što su ubrzanje srčanog rada i kontraktilnosti, izazvani su vaskularnim dejstvima fenoterola, beta₂-receptorske stimulacije srca, i pri dozama većim od terapijskih, stimulacijom beta₁-receptora. Kao i sa drugim beta adrenergičkim lekovima, zapaženo je produžavanje QT intervala. Za fenoterol MDI, primenjen putem inhalatora sa dozatorom (*metered-dose inhaler*), je ovo bilo diskretno i primećeno pri dozama višim od preporučenih. Međutim, sistemsko

izloženost leku usled primene putem nebulizatora (rastvor za inhalaciju) može da bude veće nego sa preporučenim dozama primenjenim putem MDI-a. Klinički značaj još nije ustanovljen. Tremor je češće zabeleženo dejstvo beta-agonista. Za razliku od dejstva na glatke mišiće bronhija, sistemska dejstva na skeletne mišiće beta-agonista su podložna razvoju tolerancije.

Istovremena primena ove dve aktivne supstance širi bronhije delujući preko različitih farmakoloških mesta delovanja. Ove dve aktivne supstance na taj način su komplementarne u spazmolitičkom delovanju na bronhijalne mišiće i tako omogućuje široku terapijsku primenu na polju bronhopulmonalnih poremećaja koji su povezani sa konstrikcijom u respiratornom traktu/disajnim putevima. Ovo komplementarno dejstvo je takvo da je potreban samo veoma mali procenat beta-adrenergičke komponente da se postigne željeno dejstvo, čime se olakšava individualno doziranje prilagođeno svakom pojedinačnom pacijentu uz minimalne neželjene reakcije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Terapijsko dejstvo kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida se ostvaruje lokalnim delovanjem na disajne puteve. Farmakodinamski efekti bronhodilatacije stoga nisu uslovljeni farmakokinetikom pojedinačnih komponenti.

Nakon inhalacije, 10-39% doze se po pravilu deponuje u plućima, zavisno od formulacije, inhalacione tehnike i uređaja koji se za tu namenu koristi, dok se preostala količina doze deponuje u usniku, ustima i gornjem delu respiratornog trakta (orofarinksu). Slična količina doze se deponuje i u respiratornom traktu nakon primene doze putem inhalatora sa dozatorom. U eksperimentima je primećeno da se posebno nakon primene vodenog rastvora putem Respimat® inhalera, količina leka koja se deponuje u plućima povećava za više od dva puta u odnosu kad je primenjen putem inhalatora sa dozatorom. Količina aktivne supstance koja se deponuje u orofarinksu se na odgovarajući način smanjuje i značajno je manja usled primena putem Respimat® inhalera u poređenju sa primenom putem inhalatora sa dozatorom. Deo doze koji se deponuje u plućima brzo ulazi u cirkulaciju (za nekoliko minuta). Količina aktivne supstance koja se deponuje u orofarinksu se polako guta i prolazi kroz gastrointestinalni trakt. Prema tome, sistemska izloženost je u funkciji i oralne i plućne bioraspoloživosti.

Nema dokaza da se farmakokinetika obe aktivne supstance u ovoj kombinaciji razlikuje u odnosu na pojedinačne supstance.

Fenoterol-hidrobromid

Progutani deo se uglavnom metaboliše u sulfatne konjugate. Apsolutna biološka raspoloživost nakon oralne primene je niska (približno 1,5%).

Nakon intravenske primene, slobodni fenoterol i konjugovani fenoterol se pojavljuju u količini oko 15% odnosno 27% od primenjene doze u kumulativnom 24-časovnom urinu. Nakon primene leka Berodual, putem inhalatora sa dozatorom, približno 1% inhalirane doze se izlučuje kao slobodni fenoterol u 24-časovnom urinu. Na osnovu ovih podataka, ukupna sistemska bioraspoloživost inhaliranih doza fenoterol-hidrobromida procenjuje se na 7%.

Kinetički parametri koji opisuju raspoloživost fenoterola izračunati su na osnovu koncentracija u plazmi nakon i.v. primene. Nakon intravenske primene, kriva koja predstavlja koncentracije u plazmi u funkciji vremena može da se opiše troprostornim modelom, gde terminalno poluvreme eliminacije iznosi približno 3 sata. U ovom troprostornom modelu, volumen distribucije fenoterola u stanju ravnoteže (V_{dss}) iznosi približno 189 L (≈ 2,7 L/kg).

Oko 40% leka je vezano za proteine plazme.

Pretklinička ispitivanja na pacovima otkrila su da ni fenoterol, ni njegovi metaboliti ne prolaze krvno-moždanu barijeru. Fenoterol ima ukupni klirens od 1,8 L/min i renalni klirens od 0,27 L/min.

U ispitivanju bilansa ekskrecije, kumulativno renalno izlučivanje (2 dana) radioaktivno obeleženog leka (uključujući osnovno jedinjenje i sve metabolite) približno iznosi 65% primenjene doze nakon intravenske primene. Na osnovu ukupne radioaktivnosti, 14,8% primenjene doze je pronađeno u fecesu. Po oralnoj primeni, ukupna radiokativnost izlučena urinom odgovarala je količini od približno 39% primenjene doze, a ukupna radioaktivnost izlučena stolicom odgovarala je količini od oko 40,2% primenjene doze u roku od 48 sati.

Ipratropijum-bromid

Kumulativna renalna ekskrecija (0-24 časa) ipratropijuma (osnovnog jedinjenja) približno iznosi oko 46% intravenski primenjene doze, manje od 1% oralne doze i oko 3-13% inhalirane doze leka Berodual putem inhalatora sa dozatorom. Na osnovu ovih podataka ukupna sistemska bioraspodivnost oralnih i inhaliranih doza ipratropijum-bromida procenjuje se na 2%, odnosno 7-28%. Uzimajući ovo u obzir, progutani deo doze ipratropijum-bromida ne utiče značajno na sistemska izloženost leku.

Kinetički parametri koji opisuju raspoloživost ipratropijumom izračunati su na osnovu koncentracije u plazmi nakon intravenske primene. Beleži se brzi bifazni pad koncentracija u plazmi. Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{dss}) iznosi približno 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Ovaj lek se minimalno (manje od 20%) vezuje za proteine plazme. Pretklinička ispitivanja na pacovima i psima otkrila su da kvaternarni amin ipratropijum ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Poluvreme terminalne faze eliminacije iznosi približno 1,6 sati. Ipratropijum ima ukupni klirens od 2,3 L/min i bubrežni klirens od 0,9 L/min. Posle intravenske primene približno 60% doze se metaboliše, verovatno najvećim delom u jetri, oksidacijom.

U ispitivanju bilansa ekskrecije, kumulativno renalno izlučivanje (6 dana) radioaktivno obeleženog leka (uključujući i osnovno jedinjenje i sve metabolite) odgovarali su količini od 72,1% nakon intravenske primene, 9,3% nakon oralne primene i 3,2% nakon inhalacije. Fecesom je izlučeno ukupno 6,3% radioaktivnosti nakon intravenske primene, 88,5% nakon oralne primene 69,4% nakon inhalacije. Što se tiče izlučivanja radioaktivno obeleženog leka nakon intravenske primene, ekskrecija se obavlja uglavnom preko bubrega. Poluvreme eliminacije radioaktivnog obeleženog leka (osnovno jedinjenje i metaboliti) iznosi 3,6 sata. Vezivanje glavnih urinarnih metabolita za muskarinske receptore je zanemarljivo i ove metabolite treba smatrati neaktivnim.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti pojedinačnih doza kada se daje kombinacija ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida u odnosu 1:2,5 (ipratropijum-bromid/fenoterol-hidrobromid) na miševima i pacovima u slučaju oralne, intravenske i inhalacione primene pokazala su nizak nivo akutne toksičnosti. U poređenju sa pojedinačnim komponentama, vrednost LD_{50} kombinacije je bila određena više komponentom ipratropijum-bromida nego fenoterol-hidrobromidom, bez ikakvih indikacija pojačavanja.

Ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza kada se daje kombinacija ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida obavljena su na pacovima (oralno, inhalaciono) i psima (intravenski, inhalaciono) u trajanju do 13 nedelja. Primećeni su samo manji toksični efekti pri koncentracijama do nekoliko stotina puta većim od preporučenih kod ljudi. Ožiljci na levoj komori miokarda zabeleženi su samo kod jedne životinje i to u grupi koja je intravenski primala najveće doze (84 mikrogram/kg/dan) tokom četvoronedeljne studije na

psima. Trinaestonedeljna studija na pacovima kod kojih je doza primenjivana oralno i trinaestonedeljna studija na psima kod kojih je doza primenjivana inhalaciono nisu pokazale nikakve toksikološke promene osim one koje su proporcionalne pojedinačnim komponentama.

Nije bilo naznaka pojačanja dejstva kombinacije ova dva leka u odnosu na pojedinačne komponente. Sva neželjena dejstva koja su primećena već su dobro poznata za fenoterol-hidrobromid i ipratropijum-bromid.

Nakon inhalacione primene kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida nije dolazilo do pojave teratogenih efekata kod pacova i kunića. Isto tako, teratogenih efekata nije bilo ni pri primeni ipratropijum-bromida, niti pri inhalacionoj primeni fenoterol-hidrobromida. Nakon oralne primene u dozama od >25 mg/kg/dan (kod kunića) i >38,5 mg/kg/dan (kod miševa) fenoterol-hidrobromid je indukovao porast stope učestalosti malformacija.

Zabeležene malformacije se smatraju klasnim efektom beta-agonista. Fertilitet nije bio oslabljen kod pacova pri oralnim dozama do 90 mg/kg/dan ipratropijum-bromida i do 40 mg/kg/dan fenoterol-hidrobromida.

Ispitivanja genotoksičnosti ove kombinacije nisu sprovedena. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja su ukazala da ni fenoterol-hidrobromid, ni ipratropijum-bromid nemaju mutageni potencijal.

Ispitivanja karcinogenosti kombinacije ovih supstanci nisu rađena. U dugoročnim ispitivanjima na miševima i pacovima ipratropijum-bromid nije pokazao ni tumorogena, ni karcinogena dejstva. Za fenoterol-hidrobromid, ispitivanja karcinogenosti su rađena nakon oralne primene (18 meseci kod miševa i 24 meseca kod pacova) i inhalacione primene (24 meseca kod pacova). Pri oralnim dozama od 25 mg/kg/dan kod miševa je primećena povećana incidencija lejomioma uterusa sa promenljivom mitotičkom aktivnošću, a kod pacova mezoovarijalnih lejomioma. Ovi nalazi su prepoznata dejstva izazvana lokalnom aktivnošću beta-adrenergičkih agenasa na ćelije glatkih mišića uterusa kod miševa i pacova. Uzimajući u obzir sadašnji nivo istraživanja, ovi rezultati se ne mogu ekstrapolirati na ljude. Sve druge nađene neoplazije smatraju se uobičajenim tipovima neoplazija koje se spontano pojavljuju u korišćenim sojevima, i nije pokazana nikakva biološki relevantna povećana incidencija koja bi bila posledica terapije fenoterol-hidrobromidom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

benzalkonijum-hlorid
dinatrijum-edetat, dihidrat
natrijum-hlorid
hlorovodonična kiselina, koncentrovana
voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja je 6 meseci, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja leka nakon otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bočica od tamnog stakla (tip III) sa plastičnom kapaljkom od polietilena (PE) i sa zatvaračem sa navojem od polipropilena (PP).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD

Milentija Popovića 5a, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 532/2005/12

Broj obnove: 515-01-03126-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 08.11.2005. god.

Datum obnove dozvole: 20.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2016. god.