

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Berodual® N, 50 mikrograma/doza + 21 mikrograma/doza, rastvor za inhalaciju pod pritiskom

INN: fenoterol, ipratropijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan potisak sadrži:

50 mikrograma fenoterol-hidrobromida i 21 mikrogram ipratropijum-bromid, monohidrata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Ovaj lek sadrži 14 mg alkohola (etanola) po potisku (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju pod pritiskom.

Bistar, bezbojan do slabo žućkast ili slabo smeđe obojen rastvor bez mehaničkih onečišćenja.

(10 mL = 200 potisaka)

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Berodual N se koristi u prevenciji i terapiji bronhospazma kod bronhijalne astme i hroničnog bronhitisa sa ili bez emfizema.

Pri redovnoj primeni ovog leka, potrebno je razmotriti i istovremenu kortikosteroidnu antiinflamatornu terapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama. Sledeće doze se preporučuju za odrasle i decu stariju od 6 godina:

Akutna terapija

2 udaha dovoljna su za brzo uklanjanje naglo nastalog bronhijalnog spazma i napada dispneje kod velikog broja pacijenata. U težim slučajevima, ako se u roku od 5 minuta disanje primetno ne poboljša, mogu se primeniti još dva udaha.

Ako se napad ne povuče posle četiri udaha, mogu biti potrebne dodatne inhalacije. U ovakvim slučajevima, pacijenti moraju odmah potražiti medicinsku pomoć.

Dugotrajna terapija

Ukoliko je razmotreno da je dugotrajna terapija lekom Berodual N potrebna, doza je 1-2 udaha za svaku primenu, do maksimalnih 8 udaha na dan (u proseku 1-2 udaha, 3 puta na dan). U terapiji astme, lek Berodual N rastvor za inhalaciju pod pritiskom treba koristiti samo po potrebi. Između inhalacija mora postojati interval od najmanje tri sata.

Kod dece, lek Berodual N, rastvor za inhalaciju pod pritiskom (inhalator sa dozatorom) treba da se koristi samo po savetu lekara i pod nadzorom odrasle osobe.

Pacijente treba podučiti kako da pravilno koriste rastvor za inhalaciju pod pritiskom (inhalator sa dozatorom) kako bi se obezbedila uspešna terapija (videti *Uputstvo za primenu* u odeljku 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Lek Berodual N je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je poznata preosetljivost na aktivne supstance (fenoterol-hidrobromid i/ili ipratropijum-bromid), atropinu slične supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka, navedenih u odeljku 6.1.

Lek Berodual N rastvor za inhalaciju pod pritiskom je takođe kontraindikovano kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom i tahiaritmijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučaju akutnog, brzog pogoršanja dispnee, treba posavetovati pacijente da odmah konsultuju lekara.

Kao i drugi inhalacioni lekovi, i lek Berodual N može da dovede do paradoksalnog bronhospazma koji može da bude životno ugrožavajući. Ako dođe do paradoksalnog bronhospazma, mora se odmah obustaviti terapija lekom Berodual N i uvesti terapija drugim lekovima.

U sledećim stanjima Berodual N, rastvor za inhalaciju pod pritiskom, treba koristiti samo nakon pažljive procene odnosa koristiti i rizika, posebno kada se primenjuju doze veće od preporučenih:

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

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

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

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

Zabeleženi su izolovani slučajevi oftalmoloških komplikacija (tj. midrijaza, povišeni intraokularni pritisak, glaukom zatvorenog ugla, bol u oku) kada je ipratropijum-bromid u aerosolu korišćen sam ili u kombinaciji sa nekim adrenergičkim beta-2 agonistom dospelo u kontakt sa očima.

Upozorenje: Pacijente treba podučiti kako da ispravno koriste lek Berodual N. Treba voditi računa da raspršeni rastvor (aerosol) ne dospe u oči.

Znaci akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu biti:

- bol u oku i nelagodnost,
- zamućen vid,

- haloi oko izvora svetlosti,
- prebojene slike,
- crvenilo očiju zbog konjunktivalne kongestije i edema rožnjače.

Ukoliko se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, treba odmah konsultovati specijalistu i započeti terapiju miotičkim kapima.

Pacijenti sa cističnom fibrozom mogu biti skloniji poremećajima gastrointestinalne pokretljivosti usled inhalacione primene antiholinergika.

Dugotrajna terapija

- Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, lek Berodual N 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 kortikosteroide treba razmisliti o dodavanju ili povećanju antiinflamatorne terapije za kontrolu inflamacije disajnih puteva i sprečavanje pogoršanja kontrole bolesti.

Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, povećanje potrebe za uzimanjem lekova koji sadrže beta-2 agoniste, kao što je lek Berodual N, za lečenje bronhijalne opstrukcije, ukazuje na pogoršanje bolesti.

Ako se bronhijalna opstrukcija pogorša, može biti neodgovarajuće i potencijalno opasno da se povećava upotreba lekova koji sadrže beta-2 agoniste, više od preporučene doze tokom dužeg vremenskog perioda. U toj 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 životno ugrožavajuće pogoršanje bolesti.

Prijavljeno je ponavljanje slučajeva povećanog rizika za nastanak ozbiljnih komplikacija primarne bolesti, uključujući i smrtne ishode, kada je bronhijalna astma tokom dužeg vremenskog perioda lečena velikim i prekomernim dozama inhalacionih beta-2 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 N samo pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.5).

Terapija velikim dozama beta-2 agonista može potencijalno da izazove tešku hipokalemiju (videti odeljak 4.9). Kod smanjenih koncentracija kalijuma na početku terapije, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma.

Koncentracije šećera u krvi mogu biti povećane. Stoga, vrednosti šećera u krvi treba pratiti kod pacijenata sa dijabetes melitusom.

Nakon primene leka Berodual N, u retkim slučajevima može doći do neposredne reakcije preosetljivosti, što se manifestuje kao urtikarija, angioedem, osip, bronhospazam, orofaringealni edem i druge alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži 14 mg alkohola (etanola) po potisku. Količina u svakom potisku ovog leka je ekvivalentna sa manje od 1 mL piva ili 1 mL vina. Mala količina alkohola u ovom leku neće imati приметne efekte.

Napomena za sportiste

Upotreba leka Berodual N može da ima za posledicu pozitivne rezultate na doping testu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena dugotrajna primena leka Berodual N uz druge antiholinergičke lekove nije ispitivana. Prema tome, ne preporučuje dugotrajna primena leka Berodual N sa drugim antiholinergičkim lekovima.

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

- 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 monoaminooksidaze,
 - tricikličnim antidepresivima,
 - halogenovanim ugljovodoničnim anestheticima (npr. halotan, trihloroetilen i enfluran). Posebno oni mogu pojačati efekte na kardiovaskularni sistem.
- Smanjenje dejstva:
 - istovremena primena sa beta-blokatorima.

- Druge moguće interakcije:

Hipokalemija izazvana beta-2 agonistima može da se pojača istovremenom terapijom derivatima ksantina, glukokortikosteroidima 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 koncentracije kalijuma u serumu.

Rizik od nastanka akutnog pogoršanja glaukoma (vidite odeljak 4.4) je povećan ako ipratropijum-bromid u aerosolu dospe direktno u kontakt sa očima, korišćen sam ili u kombinaciji sa nekim adrenergičkim beta-2 agonistom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pretklinički podaci, u kombinaciji sa raspoloživim iskustvom kod ljudi, pokazali su da nema dokaza o nepovoljnom 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 uterusu treba uzeti u obzir. Upotreba beta-2 simpatomimetika na kraju trudnoće ili u velikim dozama može dovesti do negativnih dejstava na novorođenče (tremor, tahikardija, variranje koncentracije šećera u krvi, hipokalemija).

Dojenje

Pretklinička ispitivanja su pokazala da se fenoterol izlučuje u majčino mleko. Nije poznato da li se u mleko izlučuje i ipratropijum, ali nije verovatno da ipratropijum dospe u organizam odojčeta u većoj meri, posebno kada se uzima u vidu aerosola. Treba biti oprezan kada se lek Berodual N daje dojiljama.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

Međutim, pacijentima treba reći da se mogu javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice, tremora, poremećaja akomodacije, midrijaze i zamućenog vida tokom terapije lekom Berodual N. Prema tome, tokom upravljanja vozilima i mašinama savetuje se oprez. Ako pacijenti osećaju prethodno pomenuta neželjena dejstva, treba da izbegavaju potencijalno opasne aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kao i drugi lekovi, lek Berodual N može dovesti do neželjenih dejstava.

a) Opšti opis neželjenih dejstava:

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

b) Navođenje neželjenih dejstava:

Navedene neželjene reakcije na lek zabeležene su iz podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja i farmakovigilance nakon stavljanja leka u promet.

Učestalost neželjenih dejstava:

Veoma česta: ($\geq 1/10$)

Česta: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka: ($< 1/10000$)

Nepoznata učestalost: (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji imunog sistema:

Retka: Anafilaktičke reakcije*, hipersenzitivnost*

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Retka: Hipokalemija*

Vrlo retka: Povećanje koncentracije šećera u krvi

Psijatrijski poremećaji:

Povremena: Nervoza

Retka: Agitacija, mentalni poremećaji

Poremećaji nervnog sistema:

Povremena: Glavobolja, vrtoglavica, tremor

Nepoznata učestalost: Hiperaktivnost

Poremećaji oka:

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

Kardiološki poremećaji:

Povremena: Tahikardija, palpitacije

Retka: Aritmije, atrijalna 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 kože i potkožnog tkiva:

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Retka: Mišićna slabost, mišićni spazmi, mijalgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Retka: Urinarna retencija

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 N. Ova procena je izvršena na osnovu gornje granice njegovog 95% intervala pouzdanosti (engl. *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 N).

c) Napomena o opštim neželjenim dejstvima:

Kao i kod druge inhalacione terapije, znaci lokalne iritacije se mogu javiti i pri inhalaciji leka Berodual N. Najčešća neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima bila su kašalj, suva usta, glavobolja, tremor, faringitis, mučnina, vrtoglavica, disfonija, tahikardija, palpitacije, povraćanje, povećan sistolni krvni pritisak 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

Simptomi

U zavisnosti od stepena predoziranja, sledeća neželjena dejstva – tipična za beta-2 adrenergičku stimulaciju se mogu javiti: crvenilo lica, vrtoglavica, glavobolja, tahikardija, palpitacije, aritmija, hipotenzija ili čak šok, hipertenzija, uznemirenost, bol u gudima, uzbuđenost, moguće pojave ekstrasistola i ozbiljnog tremora, posebno prstiju, ali takođe i celog tela. Hiperglikemija se može javiti.

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

Metabolička acidoza i hipokalemija su takođe zabeležene kod primene fenoterola u dozama većim nego što je preporučeno za odobrene indikacije za lek Berodual N.

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

Terapija

Terapiju lekom Berodual N treba obustaviti i razmotriti potrebu praćenja elektrolita i acido-baznog statusa. Primena sedativa i trankilizera, a u teškim slučajevima i intenzivna terapija koja može uključivati i hospitalizaciju.

Kao specifični antidoti za fenoterol pogodni su blokatori beta-receptora, posebno beta-1 selektivni. Međutim, mora se uzeti u obzir i mogući porast bronhijalne opstrukcije, pa dozu treba pažljivo prilagođavati kod pacijenata koji pate od astme i HOBP zbog rizika od provociranja teškog bronhospazma, koji može biti fatalan.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za opstruktivne plućne bolesti; adrenergici u kombinaciji sa antiholinergicima, uključujući i trojne kombinacije sa kortikosteroidima adrenergici u kombinaciji sa antiholinergicima

ATC šifra: R03AL01

Lek Berodual N 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 muskarinskim receptorom na bronhijalnom glatkom mišiću. Oslobađanje kalcijuma je posredovano sistemom sekundarnih glasnika koji obuhvata IP3 (inozitol-trifosfat) i DAG (diacilglicerol).

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

Pretklinički i klinički dokazi ne ukazuju na štetno dejstvo ipratropijum-bromida na sekreciju mukusa u disajnim putevima, mukocilijarni klirens ili izmenu gasova.

Fenoterol-hidrobromid je simpatomimetik sa direktnim dejstvom, selektivno stimuliše beta-2 receptore u terapijskom rasponu doza. Stimulacija beta-1 receptora nastupa pri većim dozama. Zauzimanje beta-2 receptora aktivira adenil ciklazu preko 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 fosfoinozimid hidrolize 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 većih doza fenoterola (0,6 mg) pokazan je porast mukocilijarnog klirensa.

Veće koncentracije u plazmi, koje se češće postižu sa oralnim, a pogotovu intravenskim načinom primene, inhibiraju motilitet uterusa. Takođe, 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 povećanje kontraktilnosti, izazvana su vaskularnim dejstvima fenoterola, stimulacijom beta-2 receptora u srcu, i pri dozama većim od terapijskih, stimulacijom beta-1 receptora. Kao i sa drugim beta adrenergičkim lekovima, prijavljeno je produženje QT intervala. Za fenoterol primenjen putem inhalatora sa dozatorom (engl. *metered-dose inhaler*, MDI) je ovo bilo diskretno i primećeno pri dozama većim od preporučenih. Međutim, sistemska izloženost nakon primene putem nebulizatora (rastvor za raspršivanje, rastvor za raspršivanje u jednodoznim bočicama) može da bude veća nego sa preporučenim dozama koje se uzimaju putem MDI. Klinički značaj nije ustanovljen. Tremor je češće zabeleženo dejstvo beta-agonista. Za razliku od dejstva na glatke mišiće bronhija, sistemska dejstva beta-agonista na skeletne mišiće su podložna razvoju tolerancije.

Istovremena upotreba ove dve aktivne supstance širi bronhije delujući preko različitih farmakoloških mesta dejstva. 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 udeo beta-adrenergičke komponente da se postigne željeno dejstvo, čime se olakšava individualizovano doziranje prilagođeno svakom pacijentu ponaosob uz minimalne neželjene reakcije.

Kod pacijenata sa astmom i HOBP kombinacija ipratropijuma i fenoterola se pokazala efikasnija u odnosu na pojedinačnu primenu ipratropijuma ili fenoterola. Dve studije (jedna kod pacijenata sa astmom, druga kod pacijenata sa HOBP) su pokazale da je kombinacija ipratropijuma i fenoterola podjednako efikasna kao i dvostruka doza fenoterola kada se daje bez ipratropijuma, ali da se bolje podnosi, što je pokazano u studijama odgovora na kumulativnu dozu.

U slučaju akutne bronhokonstrikcije lek Berodual N je delotvoran kratko nakon primene i zbog toga je takođe pogodan za lečenje akutnih epizoda bronhospazma.

5.2. Farmakokinetički podaci

Terapijsko dejstvo kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida se ostvaruje lokalnim dejstvom na disajne puteve. Farmakodinamika bronhodilatacije stoga nije uslovljena farmakokinetikom aktivnih komponenti leka.

Nakon inhalacije, 10-39% doze se obično deponuje u plućima, zavisno od formulacije, inhalacione tehnike i uređaja koji se za tu namenu koristi, dok se preostala količina isporučene doze deponuje u nastavku za usta, ustima i gornjem delu respiratornog trakta (orofarinksu). Slična količina doze se deponuje i u respiratornom traktu nakon inhalacije 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 zavisi i od oralne i plućne bioraspoloživosti.

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

Fenoterol-hidrobromid

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

Nakon intravenske primene, slobodni fenoterol i konjugovani fenoterol se pojavljuju u količini od približno 15% odnosno 27% od primenjene doze u kumulativnom 24-časovnom urinu. Posle inhalacije leka Berodual N preko 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 depoziciju fenoterola izračunati su na osnovu koncentracija u plazmi posle intravenske primene. Nakon intravenske primene, profil koncentracije u plazmi u funkciji vremena može da se opiše troprostornim modelom, gde terminalno poluvreme eliminacije iznosi približno 3 sata. U ovom troprostornom modelu, prividni volumen distribucije fenoterola u stanju ravnoteže (V_{dss}) iznosi približno 189 L ($\approx 2,7$ 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) odgovaralo je količini od 65% primenjene doze nakon intravenske primene. Ukupna radioaktivnost izlučena fecesom odgovarala je količini od 14,8% primenjene doze. Nakon oralne primene, ukupna radioaktivnost izlučena urinom odgovarala je količini od približno 39% primenjene doze, a ukupna radioaktivnost izlučena fecesom 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) iznosi približno 46% intravenski primenjene doze, manje od 1% oralne doze i približno 3-13% inhalirane doze leka Berodual N putem inhalatora sa dozatorom. Na osnovu ovih podataka, ukupna sistemska bioraspoloživost oralnih i inhaliranih doza ipratropijum-bromida procenjuje se na 2%, odnosno 7-28%. Uzimajući ovo u obzir, progutani deo doze ipratropijum-bromida ne doprinosi značajno sistemskoj izloženosti.

Kinetički parametri koji opisuju dispoziciju ipratropijuma izračunati su na osnovu koncentracije u plazmi posle intravenske primene. Beleži se brzi bifazni pad koncentracija u plazmi. Prividni 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 krvno-moždanu barijeru.

Poluvreme terminalne faze eliminacije iznosi približno 1,6 časova. Ipratropijum ima ukupni klirens od 2,3 L/min i renalni 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 osnovno jedinjenje i sve metabolite) odgovaralo je količini od 72,1% primenjene doze nakon intravenske primene, 9,3% nakon oralne primene i 3,2% nakon inhalacije. Ukupna radioaktivnost izlučena fecesom odgovarala je količini od 6,3% primenjene doze nakon intravenske primene, 88,5% nakon oralne primene i 69,4% nakon inhalacije. Što se tiče izlučivanja radioaktivno obeleženog leka nakon intravenske primene, izlučivanje se obavlja uglavnom preko bubrega. Poluvreme eliminacije radioaktivno obeleženog leka (osnovno jedinjenje i metaboliti) iznosi 3,6 časova. Vezivanje glavnih urinarnih metabolita za muskarinske receptore je zanemarljivo i ove metabolite treba smatrati neaktivnim.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida u odnosu 1:2,5 (ipratropijum-bromid / fenoterol-hidrobromid) na miševima i pacovima nakon oralne, intravenske i inhalacione primene pokazala su nizak nivo akutne toksičnosti. U poređenju sa pojedinačnim komponentama, vrednosti LD_{50} kombinacije su bile određene više komponentom ipratropijum-bromida nego fenoterol-hidrobromidom, bez ikakvih naznaka pojačavanja.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kombinacije ipratropijum-bromida i fenoterol-hidrobromida sprovedena su na pacovima (oralno, inhalacija) i psima (intravenski, inhalacija) 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 mikrograma/kg/dan) tokom 4-nedeljnog ispitivanja na psima. Trinaestonedeljno ispitivanje na pacovima kod kojih je doza primenjivana oralno i 13-nedeljno ispitivanje na psima kod kojih je doza primenjivana inhalaciono nisu pokazala nikakve toksikološke promene osim onih koje su proporcionalne pojedinačnim komponentama. Nije bilo naznaka pojačanja dejstva kombinacije 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 kod pacova i kunića nije dolazilo do pojave teratogenih dejstava. Isto tako, teratogenih dejstava 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* testovi su pokazali da ni fenoterol- hidrobromid, ni ipratropium-bromid nemaju mutageni potencijal.

Ispitivanja karcinogenosti ove kombinacije nisu sprovedena. U dugoročnim ispitivanjima na miševima i pacovima ipratropijum-bromid nije pokazao ni tumorigena, ni karcinogena dejstva. Za fenoterol-hidrobromid, ispitivanja karcinogenosti su sprovedena 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 incidenca lejomioma uterusa sa promenljivom mitotičkom aktivnošću, a kod pacova mezovarijalnih 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 incidenca koja bi bila posledica terapije fenoterol-hidrobromidom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, bezvodna;
Voda, prečišćena;
Etanol 99% (alkohol), bezvodni;

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Bočica se ne sme otvarati na silu. Zaštititi od direktne sunčeve svetlosti i zamrzavanja i ne izlagati temperaturama većim od 50°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je inhalator pod pritiskom sa dozerom. Inhalator se sastoji od bočice od nerđajućeg čelika, ventila za doziranje, nastavka za usta (usnika) i svetlosivog plastičnog poklopca. Jedan inhalator sadrži 10 mL rastvora za inhalaciju pod pritiskom, što odgovara 200 doza.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan inhalator pod pritiskom sa dozatorom i Uputstvo za lek.

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

Pravilna upotreba inhalatora sa dozatorom je izuzetno važna za uspeh terapije. Pacijentima treba objasniti kako da pravilno upotrebljavaju lek Berodual N.

Pri inhaliranju leka, strelica na bočici treba da bude usmerena naviše, bez obzira na položaj pacijenta pri inhalaciji. Preporučuje se da pacijent stoji ili sedi pri upotrebi leka.

Pre prve upotrebe rastvora za inhalaciju pod pritiskom (inhalator sa dozatorom) treba se pridržavati sledećih pravila:

Uklonite zaštitni poklopac i pritisnite ventil dva puta.

Pre svake upotrebe rastvora za inhalaciju pod pritiskom (inhalator sa dozatorom) treba se pridržavati sledećih pravila:

1. Uklonite zaštitni poklopac. Ako se inhalator ne koristi više od tri dana, ventil se mora pre upotrebe jednom aktivirati.
2. Izdahnite duboko.
3. Držite inhalator kako je prikazano na slici 1 i usnama obuhvatite usnik (nastavak za usta). Strelica na bazi bočice treba da bude usmerena naviše.



Slika 1

4. Udahnite što dublje možete pritiskajući istovremeno bazu bočice, jer tako oslobađate jednu dozu. Zadržite dah nekoliko sekundi, zatim izvadite usnik iz usta i izdahnite. Isti postupak se ponavlja za drugu inhalaciju.
5. Posle upotrebe vratite zaštitni poklopac.

Napomena:

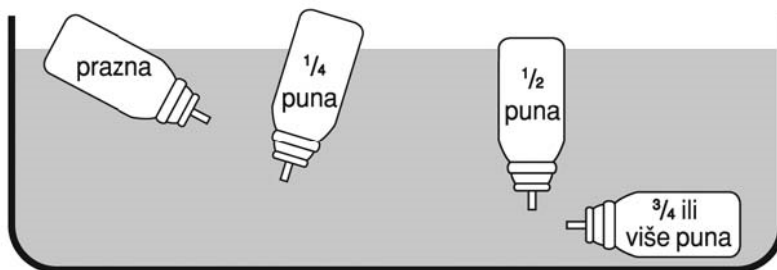
Pacijenti moraju biti obučeni kako da pravilno upotrebljavaju lek Berodual N. Ako se inhalator ne koristi više od tri dana, ventil se mora pre upotrebe jednom aktivirati.

Potrebno je obratiti pažnju da raspršeni rastvor (aerosol) ne dospe u oči. Upotreba kod dece je moguća samo po savetu lekara i pod nadzorom odrasle osobe.

Bočica leka nije providna i ne može se videti kada se isprazni. Bočica sadrži 200 doza. Kada se lek iskoristi, bočica može i dalje da sadrži malu količinu rastvora. Međutim, treba je zameniti, jer se može dogoditi da se ne dobije potrebna doza leka.

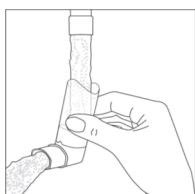
Približna količina leka se može proveriti na sledeći način:

Protresanje bočice će pokazati da li ima preostale tečnosti. Drugi način: odvojite bočicu od plastičnog usnika i stavite je u posudu sa vodom. Sadržaj u bočici se može približno proceniti na osnovu položaja bočice u vodi (videti sliku 2).



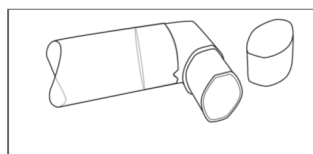
Slika 2

Očistite Vaš usnik najmanje jednom nedeljno. Važno je da usnik Vašeg inhalatora bude čist da biste bili sigurni da se lek ne nagomilava i ne blokira raspršivanje. Za čišćenje, prvo skinite zaštitni poklopac i uklonite usnik sa bočice. Isperite toplom vodom unutrašnjost usnika dok ne uklonite vidljive ostatke leka i/ili nečistoća.



(Slika 3)

Posle čišćenja protresite usnik i ostavite da se osuši na vazduhu **bez** korišćenja bilo kog sistema za sušenje. Kada se usnik osuši, vratite bočicu i zaštitni poklopac.



(Slika 4)

UPOZORENJE

Ovaj plastični usnik je specijalno oblikovan za lek Berodual N. Ovaj usnik se nikada ne sme koristiti sa drugim inhalatorima sa dozatorom, niti se lek Berodual N sme koristiti sa bilo kojim drugim usnikom, osim sa onim koji se nalazi u pakovanju sa 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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457669 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.12.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.