SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: fenoterol, ipratropijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL (=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. Videti deo 4.4.

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 inhalciju pod pritiskom) ili kada postoji potreba za većom dozom kod iskusnih pacijenata.

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 Berodual, rastvora 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 sve dok se ne postigne dovoljno ublažavanje simptoma.

Razblaženi, spreman za upotrebu, rastvor mora da bude sveže pripremljen pre svake upotrebe. Razblažen, spreman za upotrebu, rastvor treba primeniti odmah 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

Preporučuju 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 (10-40 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 mlađa od 6 godina:

Zbog ograničenih 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

Lek Berodual je kontraindikovan 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 leka (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 lek 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:
- nedovoljno 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 beta$_2$-agonistom, u obliku aerosola dospeo 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,
- 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 se odmah obratiti specijalisti oftamologije, kako bi započeo terapiju miotičkim kapima.

Pacijenti sa cističnom fibrozom mogu biti skloniji poremećajima gastrointestinalnog motaliteta usled inhalacione primene antiholinergika. Ovo prolazi nakon prekida terapije.

Dugotrajna terapija

- Kod pacijenata sa astmom lek Berodual treba koristiti isključivo po potrebi. Kod pacijenata sa blagom HOBP (Hronična Opstruktivna Bolest Pluća) 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 beta$_2$-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 beta$_2$-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 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, rastvorom za raspršivanje, samo pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.5).

Prekomerna terapija beta$_2$-agonistima može da izazove potencijalno tešku hipokalemiju (videti odeljak 4.9). Kod pacijenata sa niskim vrednostim kalijuma, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma.

Koncentracija šećera u krvi može biti povišena. Stoga kod pacijenata sa dijabetes melitusom treba kontrolisati sećer 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 (100 mikrograma/mL). Benzalkonijum-hlorid može prouzrokovati bronhospazam, posebno kod pacijenata sa astmom.

Upozorenje za sportiste

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

4.5. Interakcije 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 monoaminooksidaze,
  - tricikličnim antidepresivima,
  - halogenovanim ugljovodoničnim anesteticima (npr. halotan, trihloroetilen i enfluran). Posebno oni mogu pojačati efekte na kardiovaskularni sistem.

- Oslabljen efekat:
  - istovremena primena sa beta-blokatorima.

- Druge moguće interakcije:
  Hipokalemija izazvana $beta_2$-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 koncentracije 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 $beta_2$-agonistom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
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.
Inhibitorni efekat fenoterola na kontrakcije uterusa treba uzeti u obzir. Upotreba $beta_2$-simpatomimetika pri kraju trudnoće ili u visokim dozama može dovesti do neželjenih efekata na novorođenče (tremor, tahikardija, variranje vrednosti šećera u krvi, hipokalemija).

Dojenje
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.

Fertilitet
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 leka na sposobnost upravljanja vozilima 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 zamućenog vida tokom terapije lekom Berodual. Stoga tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama savetuje se oprez. Ako pacijenti osete 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 zabeležena su iz podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja i farmakovigilance nakon puštanja leka u promet.

Za procenu neželjenih dejstava, primenjeni su sledeći kritrijumi za definisanje njihove učestaloti:

Veoma često: (≥1/10);
Često: (≥1/100 <1/10);
Povremeno: (≥1/1000 <1/100);
Retko: (≥1/10000 <1/1000);
Veoma retko: (<1/10000);
Nije poznata: (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Imunski poremećaji:
Retka: Anafilaktičke reakcije*, hipersenzitivnost*

Poremećaji metabolizma i ishrane:
Retko: Hipokalemija*
Vrlo retko: Povećanje koncentracije šećera u krvi

Psihijatrijski poremećaji:
Povremeno: Nervoza
Retko: Agitacija, mentalne promene

Poremećaji nervnog sistema:
Povremeno: Glavobolja, tremor, vrtoglavica
Nepoznata učestalost: Hiperaktivnost

Poremećaji oka:
Retko: Glaukom*, povećan intraokularni pritisak*, poremećaj akomodacije*, midrijaza*, zam~~agljena~~gljen vid*, bol u oku*, kornealni edem*, konjuktivalna hiperemija*, haloi oko izvora svetlosti*(*"halo vision")*

Kardiološki poremećaji:
Povremeno: Tahikardija, palpitacije
Retko: Aritmije, atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija*, ishemija miokarda*

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:
Često: Kašalj
Povremeno: Faringitis, disfonija
Retko: Bronhospazam, iritacija grla, faringealni edem, laringospazam*, paradoksalni bronhospazam (izazvan inhalacijom)*, suvo grlo*

Gastrointestinalni poremećaji:
Povremeno: Povraćanje, mučnina, suva usta
Retko: Stomatitis, glositis, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta**, dijareja, konstipacija*, edem usta*, gorušica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:
Retko: Urtikarija, osip po koži, pruritus, angioedem*, petehije, hiperhidroza*

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:
Retko: Mišićna slabost, mišićni spazmi, mijalgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:
Retko: Urinarna retencija

Laboratorijska ispitivanja
Povremeno: Povećanje krvnog pritiska (sistolnog)
Retko: 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 =0,0006, što odgovara frekvenci ispoljavanja koja se označava kao "retko").

**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 $beta_2$-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 $beta_1$-selektivni. Međutim, mora se uzeti u obzir i mogući porast bronhijalne opstrukcije, pa dozu treba pažljivo prilagođavati kod pacijenata koji pate od astme 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 šifra: 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 pretkliničkim 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 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 $beta_2$-receptore u terapijskom rasponu doza. Stimulacija $beta_1$-receptora se dešava pri višim dozama. Okupiranjem $beta_2$-receptora aktivira se adenil ciklaza 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-hirdobromid relaksira bronhijalne i vaskularne glatke mišiće i štiti od bronhokonstriktivnih stimulanasa kao što su histamin, metaholin, hladan vazduh i alergeni (rani odgovor). Nakon primene,

inhibirano je oslobađanje bronhokonstriktivnih i proinflamatornih medijatora iz mast ćelija. Štaviše, nakon primene 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, zapaženo je produžavanje QT intervala. Za fenoterol primenjen putem inhalatora sa dozatorom (engl.*metered-dose inhaler,* MDI), je ovo bilo diskretno i primećeno pri dozama višim od preporučenih. Međutim, sistemska izloženost leku usled primene putem nebulizatora (rastvor za inhalaciju) može da bude veće nego sa preporučenim dozama primenjenim putem MDI-a. Klinički značaj 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 udeo 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. 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 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 je posebno nakon primene vodenog rastvora putem Respimat inhalatora, deponovanje u pluća više od dva puta veće u poređenju sa primenom putem inhalatora sa dozatorom. Deponovanje u orofarinksu je shodno tome smanjeno i značajno manje nakon primene putem Respimat inhalatora 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 zavisi i od oralne i od 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 bioraspoloživost nakon oralne primene je niska (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. 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 dispoziciju fenoterola izračunati su na osnovu koncentracija u plazmi

nakon intravenske 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, prividni volumen distribucije fenoterola u stanju ravnoteže (Vdss) 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) 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 radiokativnost izlučena urinom odgovarala je količini od približno 39% primenjene doze, a ukupna radioaktivnost izlučena fecesom odgovarala je količini od 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 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 utiče značajno na sistemsku izloženost leku.
Kinetički parametri koji opisuju dispoziciju ipratropijuma izračunati su na osnovu koncentracija u plazmi nakon intravenske primene. Beleži se brzi bifazni pad koncentracija u plazmi. Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže (Vdss) iznosi približno 176 L (≈ 2,4 L/kg). Ovaj lek se minimalno (manje od 20%) vezuje za proteine plazme. Pretklinička ispitivanja na pacovima i psima otkrila su da kvaternerni amin ipratropijum ne prolazi krvno-moždanu barijeru.
Poluvreme terminalne faze eliminacije iznosi približno 1,6 sati. 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 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 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, vrednost 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, 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 najveću dozu (84 mikrogram/kg/dan) tokom četvoronedeljnog ispitivanja na psima. Trinaestonedeljno ispitivanje na pacovima kod kojih je doza primenjivana oralno i trinaestonedeljno ispitivanje na psima kod kojih je doza primenjivana inhalaciono nisu pokazale nikakve toksikološke promene mimo proporcionalnog za pojedinačne komponente.

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 efekata. 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 kombinacije ovih aktivnih supstanci nisu sprovedena. *In vitro* i *in vivo* testovi su pokazali da ni fenoterol-hidrobromid, ni ipratropijum-bromid nemaju mutageni potencijal.

Ispitivanja karcinogenosti kombinacije ovih aktivnih supstanci nisu sprovedena. U dugoročnim ispitivanjima na miševima i pacovima ipratropijum-bromid nije pokazao ni tumorogena, 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 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 incidenca 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 opreza 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 pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Bočica od tamnog stakla (tip III) sa plastičnom kapaljkom od polietilena (PE) i sa zatvaračem sa navojem od polipropilena (PP). Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu rastvora za raspršivanje, 1x20 mL *i Uputstvo za lek*.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, 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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00519-21-002

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

Datum prve dozvole: 08.11.2005.
Datum poslednje obnove dozvole: 11.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.