

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BERODUAL N 0,05 mg/0,02 mg na odmerek inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (vdih) vsebuje 0,05 mg fenoterolijevega bromida in 0,02 mg brezvodnega ipratropijevega bromida (0,021 mg monohidratnega ipratropijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 13 mg etanola v enem odmerku (vdihu).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom je bronhodilatator za preprečevanje in zdravljenje simptomov kroničnih obstruktivnih dihalnih obolenj z reverzibilnim zmanjšanjem pretoka zraka, kot sta bronhialna astma in zlasti kronični bronhitis z emfizemom ali brez njega. Pri bolnikih z bronhialno astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki se odziva na steroide, moramo presoditi o sočasnem protivnetnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba individualno prilagajati bolnikovim potrebam. Odrasli bolniki in otroci nad 6 let naj se zdravijo z naslednjimi priporočenimi odmerki:

Akutno poslabšanje astme

V večini primerov dva vdih zadoščata za hitro olajšanje simptomov. Če v 5 minutah ni izboljšanja, dodamo še dva vdih. Če štirje vdih ne zadostujejo, število vdihov še povečamo; bolnika je treba opozoriti, naj se v teh primerih nemudoma posvetuje s svojim zdravnikom oziroma v najbližji zdravstveni ustanovi.

Intermitentno in dolgotrajno zdravljenje

Pri astmi smejo bolniki zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom uporabljati samo po potrebi.

1 do 2 vdihov do največ 8 vdihov na dan (povprečno 1 do 2 vdihov trikrat dnevno).

Pri otrocih uporabljamo zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom le po zdravnikovem navodilu in pod nadzorom odrasle osebe.

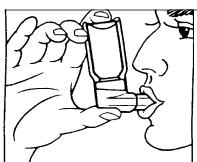
NAVODILO ZA UPORABO

Bolniki morajo biti, za zagotovitev uspešnega zdravljenja, naučeni pravilne uporabe pršilnika.

Pred pršilnik prvič uporabite, snemite zaščitni pokrov in dvakrat pritisnite na ventil.

Pred vsako naslednjo uporabo upoštevajte naslednja navodila:

1. Snemite zaščitni pokrov.

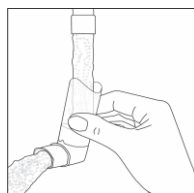


Slika 1

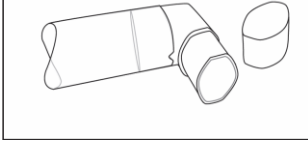
2. Globoko izdihnite.
3. Pršilnik držite, kot kaže slika 1 in z ustnicami objemite ustnik. Puščica na dnu pršilnika mora kazati navzgor.
4. Vdihnite, kolikor je možno globoko, in obenem močno pritisnite na dno pršilnika. Pri tem se sprostijo en odmerek zdravila. Vdih za nekaj sekund zadržite, nato odmaknite ustnik in izdihnite. Ponovno inhalacijo izvedite po enakem postopku.
5. Po uporabi zaprite pršilnik s pokrovom.

Vsebnik ni prozoren, zato ne morete videti, kdaj se izprazni. Količina zdravila v pršilniku zadošča za 200 odmerkov (vdihov). Ko je označeno število odmerkov porabljeno, se vam bo morda zdelo, da vsebnik še vedno vsebuje manjšo količino raztopine. Ne glede na to, je pršilnik treba zamenjati, zato da boste zagotovo pri vsaki uporabi dobili pravo količino zdravila.

Ustnik očistite najmanj enkrat tedensko. Ustnik pršilnika mora biti vedno čist, da se v njem ne bo nabralo zdravila in ga zamašilo. Pred čiščenjem snemite zaščitni pokrov in vzemite vsebnik iz ustnika. Ustnik spirajte s toplo vodo, dokler v njem ne bo vidnih ostankov zdravila ali umazanije.



Slika 2

<p>Očiščen ustnik stresite in posušite na zraku, ne uporabljajte naprave za ogrevanje. Suh ustnik namestite na vsebnik in ga zaprite z zaščitnim pokrovom.</p>	
	<p>Slika 3</p>

OPOZORILO: Plastični ustnik je oblikovan posebej za uporabo z zdravilom BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom in zagotavlja, da vedno vdihnete pravilno količino zdravila. Ustnika ne smete uporabljati za inhalacijo drugih zdravil v pršilniku. Prav tako smete pršilnik BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom uporabljati samo z ustnikom, ki je priložen zdravilu.

Vsebnik je pod tlakom, zato ga ne smete na silo odpirati niti izpostavljati temperaturi nad 50 °C.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali atropinu podobne snovi ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in tahiaritmija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila BERODUAL N se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije, kar so pokazali redki primeri urtikarije, angioedema, izpuščaja, bronhospazma, edema orofarinksa in anafilaksije.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot druga inhalacijska zdravila lahko tudi zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. V primeru bronhospazma je treba zdravilo BERODUAL nemudoma ukiniti in ga nadomestiti z z alternativnim zdravljenjem.

Očesni zapleti

Zdravilo BERODUAL N moramo previdno uporabljati pri bolnikih s predispozicijo za glavkom ozkega zakotja.

Posamična poročila navajajo očesne zaplete (midriazo, povečan očesni tlak, glavkom z zoženim zakotjem, očesno bolečino), ki so se pojavili po stiku ipratropijevega bromida samega ali v kombinaciji z agonistom beta₂ z očmi.

Očesna bolečina ali nelagodni občutek v očeh, zamegljen vid, pojav halojev ali barvnih podob ob hkratni pordelosti oči zaradi kongestije veznice in edema roženice so lahko znaki akutnega glavkoma z zoženim zakotjem. Če se pojavi več naštetih znakov hkrati, moramo uvesti zdravljenje z miotičnimi kapljicami in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Bolnike je treba poučiti o pravilni uporabi pršila.

Sistemske učinki

Zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom lahko uporabljamo pri naslednjih bolezenskih stanjih samo po skrbnem premisleku o koristnosti zdravljenja glede na možno tveganje, zlasti če odmerki presegajo priporočene: nezadostno nadzorovani diabetes mellitus, nedavno preboleli miokardni infarkt, huda organska obolenja srca ali ožilja, hipertiroidizem, feokromocitom ali obstoječo zaporo iztekanja urina (npr. hiperplazijo prostate ali zaporo vratu mehurja).

Učinki na srce in ožilje

Simpatikomimetična zdravila, tudi zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom, lahko učinkujejo na srce in žile. Nekaj podatkov iz obdobja po začetku trženja in iz objavljene literature kaže na redke, z agonisti beta povezane pojave miokardne ishemije. Bolnike s hudo srčno boleznijo (npr. z ishemično srčno boleznijo, aritmijo ali s hudim srčnim popuščanjem), ki prejemajo zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom, je treba opozoriti, da se morajo posvetovati z zdravnikom, če se pojavi bolečina v prsnem košu ali drugi simptomi slabšanja srčne bolezni. Simptome, kot sta dispneja in bolečina v prsnem košu, je treba pozorno oceniti, ker lahko izvirajo iz dihal ali iz srca.

Hipokaliemija

Zdravljenje z agonisti beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo (glejte poglavje 4.9).

Motnje motilitete prebavil

Bolniki s cistično fibrozo so nekoliko bolj nagnjeni k motnjam motilitete prebavil.

Dispneja

Če se pojavi akutna dispneja (težavno dihanje), ki se hitro slabša, je potreben takojšen posvet z zdravnikom.

Dolgotrajna uporaba:

- Bolniki z bronhialno astmo lahko uporabljajo zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom samo po potrebi. Pri bolnikih z blago kronično obstruktivno pljučno boleznijo KOPB je zdravljenje po potrebi (glede na simptome) včasih bolj priporočljivo kot redna uporaba.
- Pri bolnikih z bronhialno astmo in KOPB, ki se odziva na steroide, moramo presoditi o sočasnem protivnetnem zdravljenju ali povečanju odmerka protivnetnega zdravila, da bi obvladali vnetje dihal in preprečili poslabšanje nadzora nad boleznijo.

Redno jemanje vedno večjih odmerkov zdravil z vsebnostjo agonistov beta₂, tudi zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom, za nadzorovanje simptomov bronhialne obstrukcije lahko kaže na pešanje nadzora nad boleznijo. Če se bronhialna obstrukcija poslabša, ne smemo enostavno povečati odmerkov zdravil, ki vsebujejo agoniste beta₂, niti zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom, na večje od priporočenih, ker je to v daljšem obdobju neustrezno in lahko tudi tvegano. Če do tega pride, moramo metodo zdravljenja, zlasti ustreznost protivnetnega zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, ponovno oceniti, da bi preprečili morebitno življenjsko nevarno poslabšanje nadzora nad boleznijo.

Sočasno uporaba z drugimi simpatikomimetičnimi bronhodilatatorji

Hkrati z zdravilom BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom smemo dajati druge simpatikomimetične bronhodilatatorje samo pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov etanol

To zdravilo vsebuje 13 mg etanola v enem vdihu. Količina v enem vdihu zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina etanola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dolgotrajna sočasna uporaba zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni raziskana in zato ni priporočena.

Drugi adrenergiki beta, antiholinergiki in ksantinski derivati (npr. teofilin) lahko okrepijo bronhodilatacijski učinek. Med sočasnim zdravljenjem z drugimi mimetiki beta, sistemskimi antiholinergiki in ksantinskimi derivati, npr. teofilinom, se lahko okrepijo neželeni učinki.

Sočasna uporaba z blokatorji beta lahko močno zmanjša bronhodilatacijski učinek.

Hipokaliemija, ki jo povzročajo agonisti beta, se lahko poveča med sočasnim zdravljenjem s ksantinskimi derivati, kortikosteroidi in diuretiki. Ta učinek moramo zlasti upoštevati pri bolnikih s hudo obstrukcijo dihal.

Hipokaliemija lahko pri bolnikih, ki jemljejo digoksin, poveča občutljivost za aritmije. Poleg tega lahko hipoksija okrepi učinke hipokaliemije na srčni ritem. Pri opisanih stanjih je priporočljivo meriti serumske koncentracije kalija.

Zaradi možnega povečanja njihovega učinka moramo zdravila, ki vsebujejo agoniste beta₂ previdno dajati bolnikom, ki se zdravijo z zaviralci monoamino-oksidad ali s tricikličnimi antidepresivi.

Inhalacije halogeniranih ogljikovodikovih anestetikov, kot so halotan, trikloretilen in enfluran, lahko povečajo občutljivost srca in ožilja za učinke agonistov beta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Neklinični podatki in dosedanje izkušnje pri človeku niso pokazali škodljivih učinkov fenoterolijskega bromida niti ipratropijskega bromida med nosečnostjo. Ne glede na to moramo upoštevati običajne previdnostne ukrepe, ki veljajo za zdravljenje nosečnic z zdravili, zlasti v prvem trimesečju nosečnosti.

Upoštevati je treba tudi možen zaviralni učinek fenoterolijskega bromida na krčenje maternice.

Dojenje

Neklinične študije so pokazale, da se fenoterolijski bromid izloča v materino mleko. Za ipratropij ta podatek ni znan. Čeprav se v maščobah netopne kvaternarne baze izločajo z materinim mlekom, ni verjetno, da bi dojenček z njim prejel večjo količino ipratropija, zlasti kadar ga mati uporablja v obliki aerosola. Kadar zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom predpišemo doječi materi, moramo biti previdni.

Plodnost

Za kombinacijo ipratropijevega bromida in fenoterolijskega bromida niti za posamezni spojini ni na voljo podatkov o plodnosti. Neklinična preskušanja posamičnih sestavin, ipratropijevega bromida in fenoterolijskega bromida, niso odkrila neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Toda bolnike je treba poučiti, da se med zdravljenjem z zdravilom BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, tremor, motnja akomodacije, midriaza in meglen vid. Svetovati jim je treba, da morajo biti pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji previdni. Če imajo bolniki navedene neželene učinke, se morajo izogibati opravil, ki so lahko nevarna, na primer vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Številne našteje neželene učinke lahko pripišemo antiholinergičnemu in beta-adrenergičnemu delovanju zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom. Zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom ima lahko tako kot vsa inhalacijska zdravila lokalni dražeči učinek. Neželeni učinki na zdravilo so bili zbrani na podlagi podatkov, pridobljenih iz kliničnih preskušanj in po začetku trženja zdravila.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so kašelj, suha usta, glavobol, tremor, faringitis, navzea, disfonija, tahikardija, palpitacije, bruhanje, povečanje sistoličnega krvnega tlaka in nervoza.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

zelo pogosti: $\geq 1/10$;

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$;

redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$;

zelo redki: $< 1/10.000$,

neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivost*, anafilaktična reakcija*

Presnovne in prehranske motnje

Redki: hipokaliemija*

Psihiatrične motnje

Občasni: živčnost

Redki: agitacija, duševne motnje

Bolezni živčevja

Občasni: glavobol, tremor, omotica

Očesne bolezni

Redki: glavkom*, povišan intraokularni tlak*, motnje akomodacije*, midriaza*, meglen vid*, očesna bolečina*, edem roženice*, hiperemija veznice*, mavrični kolobarji okrog luči*

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija (zvišan utrip srca), palpitacije
Redki: aritmija, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija*, miokardna ishemija*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj
Občasni: faringitis, disfonija
Redki: dražec občutek v žrelu, bronhospazem, edem žrela, laringospazem*, paradokсни bronhospazem*, suho grlo*

Bolezni prebavil

Občasni: suha usta, navzea, bruhanje
Redki: stomatitis, glositis, motnje gibljivosti gastrointestinalnega trakta, diareja, konstipacija*, edem ust*

Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, urtikarija, pruritus, angioedem*, hiperhidroza*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: mialgija, mišični spazem, mišična oslabeledost

Bolezni sečil

Redki: retencija urina

Preiskave

Občasni: zvišanje sistoličnega tlaka
Redki: znižanje diastoličnega tlaka

*Neželenega učinka niso opazili v nobenem kliničnem preskušanju zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom. Ocena temelji na zgornji meji 95-odstotnega intervala zaupanja, izračunano na podlagi podatkov o vseh zdravljenih bolnikih v skladu s smernico EU o Povzetku glavnih značilnosti ($3/4968 = 0,00060$, ki se nanaša na "redki").

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Učinki prevelikega odmerka so predvidoma povezani predvsem z zdravilno učinkovino fenoterolijev bromid.

Pričakovani simptomi prevelikega odmerka so znaki čezmerne betaadrenergične stimulacije. Najpomembnejši tovrstni učinki so tahikardija, palpitacije, tremor, hipertenzija, hipotenzija, razširitev pulznega tlaka, anginozna bolečina, aritmije in rdečica. Kadar so uporabili višje odmerke fenoterola od priporočenih za odobreno indikacijo zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom, se je lahko pojavila tudi metabolična acidoza in hipokaliemija (glejte poglavje 4.4).

Pričakovani simptomi prevelikega odmerka ipratropijevega bromida (npr. suha usta, motnje očesne akomodacije) so blagi, ker je sistemska razpoložljivost inhaliranega ipratropija zelo majhna.

Zdravljenje

Zdravljenje z zdravilom BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom je treba prekiniti. Presoditi je treba o potrebi po spremljanju kislinsko-baznega ravnovesja in ravnovesja elektrolitov.

Morda bo potrebna uporaba sedativov, v hudih primerih pa intenzivno zdravljenje.

Primerni specifični antidoti so blokatorji receptorjev beta, prednostno selektivni blokatorji beta₁, vendar moramo upoštevati možno poslabšanje bronhialne obstrukcije in zato bolnikom z bronhialno astmo ali KOPB skrbno prilagoditi odmerke, zaradi nevarnosti sprožanja hudega bronhospazma, ki je lahko zanje usoden.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: inhalacijski adrenergiki, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki
Oznaka ATC: R03AL01

Zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom vsebuje dve učinkovini z bronhodilatacijskim učinkom: ipratropijev bromid, ki deluje antiholinergično, in fenoterolijev bromid z betaadrenergičnim delovanjem.

Ipratropijev bromid je kvarтерна amonijeva spojina z antiholinergičnim (parasimpatikolitičnim) delovanjem. V nekliničnih študijah zavira vagusno posredovane reflekse, tako da deluje antagonistično na učinke acetilholina – prenašalca, ki ga sprošča vagus. Antiholinergiki preprečijo povečanje znotrajcelične koncentracije Ca⁺⁺, ki je posledica medsebojnega delovanja acetilholina in muskarinskih receptorjev na gladkih mišicah bronhijev. Sproščanje Ca⁺⁺ posreduje drugi sporočilni sistem, ki sestoji iz IP₃ (inozitol trifosfat) in DAG (diacil glicerol).

Bronhodilatacija, ki jo povzroči inhalacija ipratropijevega bromida, je predvsem posledica lokalnega učinka, specifičnega za mesto delovanja, in ne sistemskega delovanja.

Predklinični in klinični podatki niso pokazali škodljivega delovanja ipratropijevega bromida na izločanje sluzi v dihalih, mukociliarni očistek niti na izmenjavo plinov.

Fenoterolijev bromid je simpatikomimetik, ki v območju terapevtskega odmerjanja selektivno spodbuja receptorje beta₂. Spodbujanje receptorjev beta₁ se pojavi v območju večjih odmerkov. Zasedenost receptorjev beta₂ aktivira adenil-ciklazo prek stimulativne beljakovine G_s. Povečanje količine cikličnega adenozin-monofosfata (AMP) aktivira protein-kinazo A, ki nato fosforilira tarčne beljakovine v celicah gladkih mišic. Posledica tega je fosforilacija miozin-kinaze lahkih verig, zaviranje fosfoinozidne hidrolize in odpiranje velikih prevodnih kalijevih kanalov, ki jih aktivira kalcij.

Fenoterolijev bromid sprošča bronhialne in žilne gladke mišice ter varuje pred bronhokonstriktorskimi dražljaji histamina, metaholina, hladnega zraka in alergenov (zgodnja reakcija). Akutno zdravljenje zavre sproščanje bronhokonstriktorskih in provnetnih mediatorjev iz mastocitov. Poleg tega je dokazano, da odmerki fenoterolijevega bromida (0,6 mg) povečajo mukociliarni očistek.

Pri večjih plazemskih koncentracijah, ki so pogostejše pri peroralni in še bolj pogoste pri intravenski uporabi, prihaja do zaviranja maternične motilitete. Večje odmerke lahko spremljajo tudi presnovni učinki: lipoliza, glikogenoliza, hiperglikemija in hipokaliemija. Slednja je posledica povečanega privzema K⁺, zlasti v skeletne mišice. Betaadrenergični učinki na srce, npr. povečanje srčne frekvence in krčljivosti, so posledica žilnih učinkov fenoterolijevega bromida, spodbujanja srčnih receptorjev beta₂ in pri supratevtskih odmerkih tudi spodbujanja receptorjev beta₁. Enako kot pri drugih beta-adrenergičnih zdravilih so poročali o podaljšanju QTc. Pri fenoterolijevemu bromidu v obliki inhalacijske raztopine pod tlakom so bili ti primeri posamezni, zasledili pa so jih po odmerkih, ki so bili večji od priporočenih. Toda sistemska izpostavljenost je lahko po uporabi z nebulatorji (raztopina za nebulator v obliki vial za enkratni odmerek, inhalacijska raztopina za nebulator) večja kot pri priporočenih odmerkih inhalacijske raztopine za nebulator. Klinični pomen ni znan. Pogostejša posledica zdravljenja z agonisti beta je tremor. Za razliko od učinkov na bronhialne gladke mišice, so sistemski učinki agonistov beta na skeletne mišice podvrženi razvoju tolerance.

Sočasno zdravljenje z obema učinkovinama širi bronhije z učinki na različna mesta farmakološkega delovanja. Spazmolitično delovanje obeh učinkovin na bronhialne mišice se torej dopolnjuje in omogoča široko terapevtsko uporabo pri bronhopulmonalnih obolenjih, ki jih spremlja konstrikcija dihalnih poti. Zaradi značilnega komplementarnega delovanja je za želeni učinek potrebna zelo majhna vsebnost betaadrenergika, kar poenostavi prilagajanje odmerjanja posameznim bolnikom in neželene učinke zmanjša na minimum.

Klinična varnost in učinkovitost

Pri bolnikih z astmo in KOPB je bila kombinacija učinkovitejša od njenih posamičnih sestavin, ipratropija in fenoterolijevega bromida. Dve študiji (ena pri bolnikih z astmo, druga pri bolnikih s KOPB) sta pokazali, da je zdravilo BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom enako učinkovit kot dvakratni odmerek fenoterolijevega bromida brez dodanega ipratropija, rezultati študij o odzivanju na skupni odmerek pa kažejo, da ga bolniki bolje prenašajo.

Pri akutni bronhokonstrikciji začne kombinacija fenoterolijevega bromida in ipratropija učinkovati hitro po uporabi, zato je primerna za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Terapevtski učinek kombinacije ipratropijevega bromida in fenoterolijevega bromida je posledica njenega lokalnega delovanja v dihalnih poteh. Zato med farmakodinamiko bronhodilatacije in farmakokinetiko aktivnih sestavin zdravila ni povezave.

Po inhalaciji se 10 do 39 % odmerka odloži v pljučih, kar je odvisno od oblike zdravila, tehnike vdihavanja in naprave za vdihavanje, preostali delež odmerka pa se odloži v ustniku, ustih in zgornjih dihalih (orofarinksu). Podoben delež odmerka se odloži v dihalih po vdihavanju pršila s potisnim plinom HFA. Delež odmerka, ki se odlaga v pljučih hitro doseže krvni obtok (v minutah). Delež odmerka, ki se odlaga v orofarinksu, s počasnim požiranjem prehaja v prebavila. Zato je sistemska izpostavljenost odvisna od biološke uporabnosti v ustih in pljučih.

Ni dokazov, ki bi kazali, da je farmakokinetika sestavin v kombinaciji različna od farmakokinetike posameznih sestavin.

Fenoterolijev bromid

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost je po peroralni uporabi majhna (približno 1,5 %). Absolutna biološka uporabnost fenoterola po inhalaciji je 18,7 %. Absorpcija iz pljuč sledi dvofaznemu poteku. 30 % fenoterolijevega bromida se absorbira hitro, 70 % pa se ga absorbira počasi. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 2-3 urah po inhalaciji fenoterola.

Porazdelitev

Fenoterol se na široko porazdeli po telesu. Približno 40 % zdravila se veže na plazemske beljakovine. V tem 3-delnem modelu je navidezni volumen porazdelitve fenoterola v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) približno 189 L ($\approx 2,7$ l/kg). Neklinične študije na podganah so pokazale, da fenoterol in njegovi presnovki ne prestopijo krvno-možganske pregrade.

Biotransformacija

Fenoterol se v ljudeh obširno presnavlja s konjugacijo v glukuronide in sulfate. Po peroralni uporabi se fenoterol presnavlja pretežno s sulfatacijo. Ta metabolna inaktivacija učinkovine se začne že v črevesni steni.

Izločanje

Po inhalaciji zdravila BERODUAL N inhalacijska raztopina pod tlakom se približno 1% vdihanega odmerka izloči v obliki prostega fenoterola v 24-urnem seču. Na podlagi teh podatkov ocenjujejo, da je skupna sistemska biološka uporabnost vdihanih odmerkov fenoterolijevega bromida 7 %. Skupni očistek fenoterola je 1,8 l/min, ledvični očistek pa 0,27 l/min.

Kinetične parametre, ki opisujejo dispozicijo fenoterola, so izračunali iz koncentracij v plazmi po intravenskem dajanju. Koncentracijo v plazmi v odvisnosti od časa po intravenskem dajanju lahko opišemo s 3-delnim modelom, pri katerem je končni razpolovni čas približno 3 ure.

Po peroralnem dajanju se je v 48 urah skupno izločilo s sečem približno 39 % radioaktivnosti odmerka, z blatom 40,2 % odmerka.

Ipratropijev bromid monohidrat

Absorpcija

Skupna količina ipratropija izločenega skozi ledvice (0 do 24 ur) je pod 1 % peroralnega odmerka in približno 3 do 13 % odmerka, vnesenega z inhalacijo zdravila BERODUAL N

inhalacijska raztopina pod tlakom. Na podlagi teh podatkov ocenjujejo, da je skupna sistemska biološka uporabnost peroralnih in vdihanih odmerkov ipratropijevega bromida monohidrata 2% oz. 7 do 28%. To pomeni, da delež odmerka ipratropijevega bromida monohidrata, ki ga bolniki pogoltnejo, ne prispeva pomembneje k sistemski izpostavljenosti.

Porazdelitev

Kinetične parametre, ki kažejo dispozicijo ipratropija, so izračunali iz koncentracij v plazmi po intravenskem dajanju. Pokazali so hitro dvofazno zmanjševanje koncentracije v plazmi.

Navidezni volumen porazdelitve v ravnovesnem stanju (V_{dss}) je približno 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Zdravilo se minimalno (manj kot 20%) veže na beljakovine v plazmi. Neklinične študije so pri podganah in psih odkrile, da kvartarni amin-ipratropij ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Vezava glavnih presnovkov v urinu na muskarinske receptorje je zanemarljiva, zato se presnovki smatrajo kot neučinkoviti.

Biotransformacija

Po intravenskem dajanju se približno 60% odmerka presnovi, verjetno pretežno v jetrih z oksidacijo.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja je približno 1,6 ure. Skupni očistek ipratropija je 2,3 l/min, ledvični očistek pa 0,9 l/min.

V študiji o načinu izločanja in deležih odmerka, izločenih po različnih poteh (6 dni), se je po peroralnem dajanju skozi ledvice skupno izločilo 9,3 % radioaktivnosti zdravila (učinkovine in vseh presnovkov), po inhalaciji pa 3,2 %. Z blatom se je skupno izločilo 88,5% po peroralnem dajanju in 69,4% po inhalaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnosti pri enkratnih odmerkih

V študijah o toksičnosti pri enkratnih odmerkih kombinacije ipratropijevega bromida in fenoterolijskega bromida v razmerju 1/2,5 (ipratropijev bromid/fenoterolijev bromid) je bila raven akutne toksičnosti pri miših in podganah po peroralnem in intravenskem dajanju ter inhalaciji majhna. V primerjavi s posameznimi sestavinami je na vrednosti LD_{50} pri kombinaciji bolj vplivala sestavina ipratropijev bromid kot sestavina fenoterolijev bromid, znakov povečane toksičnosti ni bilo.

Toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih

Študije o toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih kombinacije ipratropijevega bromida in fenoterolijskega bromida, ki so trajale do 13 tednov, so izvajali pri podganah (peroralno, z inhalacijo) in psih (intravensko, z inhalacijo). Zasedili so le manjše toksične učinke, ki so se pojavili po vnosu odmerkov, ki so večstokratno presegali priporočeni odmerek za človeka. V 4-tedenski študiji z intravenskim dajanjem so pri psih zasedili miokardne poškodbe levega prekata samo pri eni živali v skupini psov, ki je prejela največje intravenske odmerke (84 μ g/kg na dan). Študija s 13-tedenskim peroralnim dajanjem pri podganah in študija s 13-tedensko uporabo inhalacij pri psih ni pokazala toksičnih sprememb, ki ne bi bile v razmerju s toksičnostjo posamičnih sestavin.

Izsledki ne kažejo na povečanje neželenih učinkov pri kombinaciji v primerjavi s posameznimi sestavinami. Vsi neželeni učinki, ki so jih zasedili, so dobro znani neželeni učinki fenoterolijskega bromida in ipratropijevega bromida.

Reprodukcijska toksičnost

Po inhalaciji kombinacije ipratropijevega bromida in fenoterolijevega bromida pri podganah in kuncih ni bilo teratogenih učinkov. Tudi ipratropijev bromid in po inhalaciji fenoterolijev bromid nista delovala teratogeno. Po peroralnem dajanju odmerkov nad 25 mg/kg na dan (kunci) in > 38,5 mg/kg na dan (miši) je fenoterolijev bromid povečal odstotek okvar.

Okvare, ki so se pojavile, veljajo za okvare, ki so značilne za vso skupino agonistov beta. Peroralni odmerki do 90 mg/kg ipratropijevega bromida in do 40 mg/kg na dan fenoterolijevega bromida niso zmanjšali plodnosti podgan.

Genotoksičnost

Študij o genotoksičnosti s kombinacijo niso izvajali. Testi *in vitro* ter *in vivo* pa so pokazali, da niti fenoterolijev bromid niti ipratropijev bromid ne deluje mutageno.

Kancerogenost

Študij o kancerogenosti s kombinacijo niso izvajali. Dolgotrajne študije pri psih in podganah ali kancerogene študije pri miših in podganah niso odkrile tumorogenih ali kancerogenih učinkov ipratropijevega bromida monohidrata. S fenoterolijevim bromidom so izvedli študije o kancerogenosti po peroralnem dajanju (miši, 18 mesecev; podgane, 24 mesecev) in inhalacijah (podgane, 24 mesecev). Pri peroralnih odmerkih po 25 mg/kg na dan se je pri miših povečala pojavnost materničnih miomov z različno mitotično aktivnostjo in pri podganah pojavnost mezovarijskih miomov. To so znani učinki lokalnega delovanja betaadrenergičnih učinkovin na celice materničnih gladkih mišic pri miših in podganah. Po današnji ravni raziskanosti teh izsledkov ni mogoče prenesti na človeka. Vse druge novotvorbe so veljale za običajne oblike novotvorb, ki se spontano pojavljajo pri sevih uporabljenih živali, njihova pojavnost pa se zaradi dajanja fenoterolijevega bromida ni povečala v biološko pomembnem obsegu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Potisni plin:

1,1,1,2 – tetrafluoroetan (HFA 134a)

Pomožne snovi:

brezvodna citronska kislina

prečiščena voda

absolutni etanol

dušik (inertni plin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje 1 pršilnik (kovinski vsebnik z odmernim ventilom) z 10 ml inhalacijske raztopine pod tlakom za 200 odmerkov in ustnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/02038/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 08.01.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.03.2021