

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Duophar 20 mikrograma/50 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatne tvari: ipratropijev bromid i fenoterolbromid

Svaki potisak sadrži:

21 mikrogram ipratropijevog bromid hidrata, što odgovara 20 mikrograma ipratropijevog bromida i 50 mikrograma fenoterolbromida (odmjerena doza).

Isporučena doza ipratropijevog bromid hidrata iznosi 16 mikrograma, što odgovara 20 mikrograma odmjerene doze.

Isporučena doza fenoterolbromida iznosi 40 mikrograma, što odgovara 50 mikrograma odmjerene doze.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 13,72 mg etanola po potisku (preko ventila) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina

200 potisaka

Otopina je bistra, bezbojna ili blago žućkasta ili blago smečkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za prevenciju i liječenje dispneje kod kroničnih opstruktivnih bolesti dišnog sustava: bronhijalna astma alergijskog i nealergijskog (endogenog) podrijetla, astma izazvana naporom te kronični opstruktivni bronhitis s emfizemom i bez njega.

Za pripremu ("otvaranje pluća") i potporu aerosolnoj terapiji kortikosteroidima, sekretolitičkim/mukolitičkim sredstvima, otopinama soli, kromoglicinskom kiselinom (DSCG) i antibioticima.

Napomena:

U slučaju potrebe za dugotrajnim liječenjem, uvijek se treba primjenjivati istodobna protuupalna terapija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o prirodi i težini bolesti.

Osim ako liječnik nije drugačije propisao, preporučene doze za odrasle i djecu stariju od 6 godina su sljedeće:

- Za **akutno liječenje** iznenadnih bronhospazama i napadaja dispneje, inhalira se pojedinačna doza od 100 mikrograma fenoterolbromida i 40 mikrograma ipratropijevog bromida (2 potiska).
U slučaju akutnog napadaja dispneje, u većini slučajeva jedna inhalacija može brzo ublažiti tegobe s disanjem.
Ako 5 minuta nakon prvih 1–2 potisaka ne dođe do vidljivog poboljšanja dispneje, može se primijeniti još 1–2 potisaka.
Ako se težak napadaj dispneje ne ublaži ni nakon druge primjene, mogu biti potrebni dodatni potisci. U takvim slučajevima treba odmah potražiti liječničku pomoć.
- Ako je potrebno **dugotrajno liječenje** kombiniranim inhalatorom s ipratropijevim bromidom i fenoterolbromidom, preporučena doza je 1–2 potiska po primjeni, 3–4 puta dnevno. Kod astme, ovaj lijek treba koristiti samo po potrebi. Osim toga, vrijeme i doza svake pojedinačne primjene trebaju se prilagoditi simptomima. Interval između pojedinih inhalacija trebao bi biti najmanje 3 sata. Ukupna dnevna doza ne smije prijeći 12 potisaka, jer se primjenom viših doza obično ne postiže dodatni terapijski učinak, ali se povećava rizik od ozbiljnih nuspojava.
- Za **ciljanu prevenciju** astme izazvane naporom ili predvidivog kontakta s alergenima, inhaliraju se 2 potiska, po mogućnosti 10–15 minuta unaprijed.

Način primjene

Bolesnike treba uputiti u ispravno korištenje inhalatora s odmjerenom dozom kako bi se osigurala uspješna terapija.

Za način primjene i/ili upute za uporabu inhalatora s odmjerenom dozom, vidi dio 6.6.

Kako bi se zadovoljile specifične potrebe bolesnika, primjerice kod poteškoća s istovremenim pritiskanjem inhalatora i udisanjem, Duophar se može koristiti s komorom za udisanje AeroChamber Plus.

4.3 Kontraindikacije

Duophar je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatne tvari fenoterolbromid i/ili ipratropijev bromid, atropinu slične tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar (vidjeti dio 6.1), kao i u bolesnika s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom i tahiaritmijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike je potrebno upozoriti da se odmah obrate liječniku pri pojavi akutne, brzo pogoršavajuće dispneje.

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, ovaj lijek može uzrokovati paradoksalne bronhospazme, koji mogu biti opasni po život. U takvim slučajevima liječenje treba odmah prekinuti i započeti s

alternativnom terapijom.

Kod bolesnika s

- neadekvatno kontroliranim dijabetes melitusom
- nedavnim infarktom miokarda
- miokarditisom
- teškim organskim bolestima srca (osobito uz prisutnu tahikardiju)
- hipertireozom
- feokromocitomom

ovaj lijek treba primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, osobito ako se prekorači preporučena doza.

Kardiovaskularne nuspojave mogu se pojaviti uz simpatomimetičke tvari, uključujući ipratropijev bromid i fenoterolbromid. Iz postmarketinškog iskustva i literature postoje indikacije o rijetkoj pojavi ishemije miokarda povezane s primjenom beta-agonista. Bolesnici koji koriste inhalacijsku otopinu ipratropijevog bromida i fenoterolbromida, a imaju ozbiljne srčane bolesti (npr. ishemijsku bolest srca, aritmije ili tešku srčanu insuficijenciju), trebaju potražiti liječnički savjet ako osjećaju bol u prsima ili druge znakove pogoršanja srčane bolesti.

Potrebna je posebna pažnja u razlikovanju simptoma poput dispneje i boli u prsima, jer mogu imati respiratorno ili srčano podrijetlo.

Kao i kod drugih antiholinergika, lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa:

- sklonošću razvoju glaukoma uskog kuta
- postojećom opstrukcijom donjeg urinarnog trakta (npr. hiperplazija prostate ili opstrukcija vrata mokraćnog mjehura)
- bubrežno oštećenje
- oštećenjem jetre

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi komplikacija oka (npr. midrijaza, povišeni očni tlak, glaukom uskog kuta, bol u oku) kada je inhalirani ipratropijev bromid, sam ili u kombinaciji s beta₂-adrenergičkim agonistima, došao u kontakt s očima.

Oprez: Bolesnike treba uputiti na ispravnu primjenu inhalatora te naglasiti važnost izbjegavanja kontakta lijeka s očima.

Znakovi akutnog glaukoma uskog kuta mogu biti:

- bol ili neugoda u oku
- mutni vid
- vidljivi oreoli
- kromatopsija
- crvenilo oka uzrokovano konjunktivalnom kongestijom i edemom rožnice

Ako se pojavi jedan ili više navedenih simptoma, bolesnik treba odmah posjetiti oftalmologa kako bi se započelo liječenje miotskim kapima za oči.

Kod bolesnika s cističnom fibrozom, mogu se češće pojaviti poremećaji gastrointestinalnog motiliteta tijekom liječenja inhalacijskim antiholinergicima.

Dugotrajna primjena

- U bolesnika s astmom ovaj se lijek treba koristiti samo po potrebi. U bolesnika s blagim KOPB-om povremena primjena (temeljena na simptomima) treba imati prednost pred redovitom primjenom lijeka.
- Za kontrolu upale dišnih putova i za sprječavanje pogoršanja kliničke slike u bolesnika s astmom ili KOPB-om koji reagiraju na glukokortikoide, treba razmotriti dodatnu primjenu ili povećanje doze protuupalnih lijekova.

Kod bolesnika s astmom, sve veća potreba za lijekovima beta₂-agonistima, poput ipratropij bromida i fenoterolbromid inhalatora, u liječenju bronhijalne opstrukcije znak je pogoršanja bolesti.

Ako se bronhijalna opstrukcija pogorša, povećana primjena lijekova s beta₂-agonistima iznad

preporučene doze kroz dulje vremensko razdoblje nije prikladna i može biti opasna. U takvim situacijama potrebno je preispitati terapijski plan bolesnika, a posebno potrebu za protuupalnom terapijom inhalacijskim glukokortikoidima – treba ponovno odrediti prilagodbu doze postojeće protuupalne terapije ili dodatnu primjenu drugih lijekova – kako bi se spriječilo potencijalno po život opasno pogoršanje simptoma.

Postoje ponovljena izvješća o povećanom riziku od nastanka ozbiljnih komplikacija osnovne bolesti, uključujući smrt, kada se bronhijalna astma liječila inhalacijskim beta₂-agonistima tijekom duljeg razdoblja u visokim i prekomjernim dozama, a protuupalna terapija bila je nedostatna. Uzročno-posljedične veze još nisu dovoljno razjašnjene. Međutim, čini se da nedostatna protuupalna terapija ima odlučujuću ulogu.

Ostale simpatomimetičke bronhodilatatore treba koristiti samo pod liječničkim nadzorom, u kombinaciji s ovim lijekom (vidjeti dio 4.5).

Liječenje visokim dozama beta₂-agonista može dovesti do teške hipokalemije (vidjeti dio 4.9). Ako su početne vrijednosti kalija niske, razina kalija mora se pratiti.

Razina šećera u krvi može porasti. Kod dijabetesa melitusa stoga je potrebno pratiti razinu šećera u krvi.

Nakon primjene ovog lijeka u rijetkim slučajevima mogu se javiti reakcije preosjetljivosti neposrednog tipa, kao što su urtikarija, angioedem, osip, bronhospazam i orofaringealni edem, kao i druge alergijske reakcije.

Duophar sadrži bezvodni etanol (alkohol; 13,72 mg etanola po jednoj primjeni). Količina u jednoj primjeni ovog lijeka odgovara manjoj od 1 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Informacije za sportaše

Primjena lijeka Duophar može dovesti do pozitivnog nalaza na dopinškoj kontroli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Do danas nije istraživana istodobna dugotrajna terapija ipratropij bromidom i fenoterolbromid inhalatorom zajedno s drugim antikolinergičkim lijekovima te se stoga ne preporučuje.

Djelovanje ipratropij bromida i fenoterolbromid inhalatora može biti pod utjecajem sljedećih lijekova ili skupina lijekova tijekom istodobne terapije.

- Pojačanje djelovanja, uključujući povećani rizik od neželjenih reakcija:
 - drugi beta-adrenergički lijekovi (svi načini primjene),
 - drugi antikolinergički lijekovi (svi načini primjene),
 - derivati ksantina (kao što je teofilin),
 - protuupalni lijekovi (kortikosteroidi),
 - inhibitori monoaminooksidaze,
 - triciklički antidepresivi,
 - anestezija halogeniranim ugljikovodicima (npr. halotan, trikloroetilen i enfluran).Posebno oni mogu pojačati učinke na kardiovaskularni sustav.
- Smanjenje djelovanja:
 - istodobna primjena beta-blokatora.
- Druge moguće interakcije:

Hipokalemija koju induciraju beta₂-agonisti može se pogoršati istodobnom primjenom derivata ksantina, glukokortikoida i diuretika. To treba uzeti u obzir posebno kod bolesnika s teškom opstrukcijom dišnih putova.

Hipokalemija može povećati osjetljivost na aritmije kod bolesnika koji primaju digoksin. Osim toga, hipoksija može pojačati učinke hipokalemije na srčani ritam. U takvim slučajevima preporuča se praćenje razine kalija u serumu.

Rizik od akutnog napada glaukoma (vidjeti dio 4.4) povećava se ako nebulizirani ipratropij bromid, sam ili u kombinaciji s beta₂-agonistom, dospije u oči.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neklinički podaci i iskustvo stečeno u liječenju bolesnika nisu pokazali dokaze o neželjenim učincima fenoterola ili ipratropija tijekom trudnoće. Ipak, treba primijeniti uobičajene mjere opreza pri primjeni lijekova tijekom trudnoće.

Treba uzeti u obzir inhibicijski učinak fenoterola na kontrakcije maternice. Primjena beta₂-agonista na kraju trudnoće ili u visokim dozama može izazvati nuspojave kod novorođenčeta (tremor, tahikardija, oscilacije razine glukoze u krvi i hipokalemija).

Dojenje

Neklinički podaci pokazali su da se fenoterolbromid izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se i ipratropij u majčino mlijeko. Međutim, malo je vjerojatno da bi ipratropij, osobito kada se primjenjuje inhalacijski, dospio do dojenčeta u značajnoj količini. Potrebno je biti oprezan pri primjeni ovog lijeka dojiljama.

Plodnost

Klinički podaci o plodnosti nisu dostupni ni za kombinaciju ipratropij bromida i fenoterolbromida niti za pojedine djelatne tvari. Neklinička ispitivanja provedena s pojedinačnim komponentama ipratropij bromida i fenoterolbromida nisu pokazala neželjene učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja ovim lijekom mogu osjetiti neke neželjene učinke poput vrtoglavice, tremora, poremećaja akomodacije, proširenja zjenica i zamućenog vida, te stoga trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

Ako se pojave takve nuspojave, bolesnici trebaju izbjegavati potencijalno opasne aktivnosti poput vožnje ili rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Kao i svi lijekovi, ipratropij bromid i fenoterolbromid mogu uzrokovati nuspojave.

a) Opći opis

Mnoge od navedenih nuspojava povezane su s farmakološkim svojstvima antikolinergika i beta-adrenergičkih lijekova.

b) Tablica nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku temelje se na podacima iz kliničkih ispitivanja te na iskustvima nakon stavljanja lijeka na tržište u sklopu farmakovigilancije.

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalosti su definirane na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktičke reakcije*,	Rijetko
	preosjetljivost*	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija*	Rijetko
	povećana razina šećera u krvi	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	nervoza	Manje često
	agitacija	Rijetko
	psihijatrijske promjene (ili mentalni poremećaji)	
	glavobolja	
Poremećaji živčanog sustava	tremor	Manje često
	vertiglavica	
	hiperaktivnost	
		Nepoznato
Poremećaji oka	glaukom*	Rijetko
	povišen očni tlak*	
	poremećaji akomodacije*	
	midrijaza*	
	zamućen vid*	
	bol u očima*	
	edem rožnice*	
	hiperemija konjunktive*	
Srčani poremećaji	vizualni haloi*	Manje često
	tahikardija	
	palpitacije	
	aritmije	
	atrijska fibrilacija	
	supraventrikularna tahikardija*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	ishemija miokarda*	Rijetko
	kašalj	Često
	faringitis	Manje često
	disfonija	
	bronhospazam	
	iritacija grla i ždrijela	Rijetko
	edem ždrijela	
	spazam laringealnih mišića*	
	paradoksalni bronhospazam povezan s inhalacijom*	
	suhoća grla*	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	Manje često
	mučnina	
	suha usta	
	stomatitis	
	glositis	Rijetko
	poremećaji motiliteta gastrointestinalnog sustava**	
	proljevi	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	zatvor*	
	edem usne šupljine*	
	žgaravica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	Rijetko
	osip	
	svrbež	
	angioedem*	
	petehije	
	hiperhidroza*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	slabost mišića	Rijetko
	grčevi mišića	
	bol u mišićima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	retencija urina	Rijetko
Pretrage	povišen sistolički krvni tlak	Manje često
	snižen dijastolički krvni tlak	Rijetko
	trombocitopenija	

* Ova nuspojava nije opažena u kliničkim ispitivanjima. Procjena učestalosti temelji se na gornjoj granici 95 % intervala pouzdanosti, izračunatoj prema ukupnom broju liječenih bolesnika, u skladu sa smjernicama EU SmPC ($3/4968 = 0,0006$ što odgovara kategoriji „rijetko“).

** Posebno u bolesnika s cističnom fibrozom, tijekom liječenja inhalacijskim antikolinergicima (kao što su oni sadržani u ovom lijeku), poremećaji motiliteta gastrointestinalnog sustava mogu se javljati češće.

c) Informacije o čestim nuspojavama

Kao i kod svake inhalacijske terapije, i kod ovog lijeka mogu se pojaviti znakovi lokalne iritacije. U kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile su: kašalj, suha usta, glavobolja, tremor, faringitis, mučnina, vrtoglavica, disfonija, tahikardija, palpitacije, povraćanje, porast sistoličkog krvnog tlaka i nervoza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

a) Simptomi intoksikacije

Ovisno o stupnju predoziranja, mogu se pojaviti sljedeće poznate nuspojave beta₂-adrenergičkih lijekova:

crvenilo lica, osjećaj vrtoglavice, glavobolja, tahikardija, palpitacije, aritmije, hipotenzija uključujući šok, povišen krvni tlak, nemir, bol u prsima, agitacija, moguće ekstrasistole i snažan tremor, osobito prstiju, ali i cijelog tijela.

Može doći do hiperglikemije.

Posebno nakon oralne intoksikacije mogu se javiti gastrointestinalne smetnje uključujući mučninu i povraćanje.

Metabolička acidoza i hipokalemija su zabilježene pri primjeni fenoterola u dozama višim od

preporučenih za odobrene indikacije ovog lijeka.

Simptomi predoziranja ipratropij bromidom (npr. suhoća usta, poremećaji vida) blagi su jer je sistemska dostupnost inhalacijskog ipratropija vrlo niska.

b) Liječenje intoksikacije

Terapija ovim lijekom treba se prekinuti. Treba razmotriti praćenje acidobazne ravnoteže i elektrolita.

Preporučuje se primjena sedativa i sredstava za smirenje. U težim slučajevima indicirano je liječenje u jedinici intenzivnog liječenja.

Učinke fenoterola moguće je antagonizirati beta-blokatorima (po mogućnosti beta₁-selektivnim).

Međutim, u takvim slučajevima treba imati na umu rizik od izazivanja teškog (moguće smrtonosnog) bronhospazma i stoga provoditi pažljivu titraciju kod bolesnika s bronhijalnom astmom ili KOPB-om.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Adrenergički lijekovi u kombinaciji s antikolinergicima, uključujući trostruke kombinacije s kortikosteroidima, ATK oznaka: R03AL01

Duophar sadrži dvije djelatne bronhodilatatorne tvari: ipratropij bromid – koji ima antikolinergijsko djelovanje – i fenoterolbromid, beta-adrenergički lijek.

Ipratropij bromid je kvaterna amonijeva sol s antikolinergijskim (parasimpatikolitičkim) svojstvima. U nekliničkim studijama inhibira vagusom izazvane reflekse antagoniziranjem djelovanja acetilkolina, prijenosnika kojeg oslobađa živac vagus. Antikolinergici sprječavaju porast koncentracije unutarstaničnog Ca⁺⁺, koji je uzrokovan interakcijom acetilkolina s muskarinskim receptorom na glatkim mišićima bronha. Oslobađanje Ca⁺⁺ posredovano je sekundarnim glasničkim sustavom koji se sastoji od IP3 (inozitol trifosfata) i DAG (diacilglicerola).

Bronhodilatacija nakon inhalacije ipratropij bromida primarno je lokalni, ciljano usmjeren učinak, a ne sistemski.

Rezultati nekliničkih i kliničkih ispitivanja nisu pokazali štetne učinke ipratropij bromida na sekreciju sluzi u dišnim putevima, mukocilijarni klirens ili izmjenu plinova.

Fenoterolbromid je direktno djelujući simpatomimetički lijek koji selektivno stimulira beta₂ receptore unutar terapijskog raspona doza. Stimulacija beta₁ receptora dolazi do izražaja pri višim dozama. Zauzimanje beta₂ receptora aktivira adenilat ciklazu putem stimulirajućeg Gs proteina. Porast cikličkog AMP-a aktivira protein kinazu A, koja fosforilira ciljane proteine u glatkim mišićnim stanicama. To zatim dovodi do fosforilacije miozin lakilanac kinaze, inhibicije hidrolize fosfoinozitola i otvaranja određenih kalcijem aktiviranih kalijevih kanala.

Fenoterolbromid opušta glatke mišiće bronha i krvnih žila te štiti od bronhokonstriktornih podražaja kao što su histamin, metakolin, hladan zrak i alergeni (rana faza odgovora). Nakon primjene blokira se oslobađanje bronhokonstriktornih i pro-upalnih medijatora iz mastocita. Osim toga, zabilježen je i porast mukocilijarnog klirensa nakon primjene fenoterola (0,6 mg).

Više koncentracije u plazmi, koje se često postižu oralnom primjenom, a još češće intravenskom, inhibiraju uterini motilitet. Metabolički učinci također se javljaju pri višim dozama: lipoliza, glikogenoliza, hiperglikemija i hipokalemija. Potonja je uzrokovana povećanim unosom K⁺, prvenstveno u skeletne mišiće. Beta-adrenergički učinci na srce, kao što su povećanje broja otkucaja i kontraktilnosti, posljedica su vaskularnih učinaka fenoterola, stimulacije srčanih beta₂ receptora te – pri suprat terapijskim dozama – stimulacije beta₁ receptora. Kao i kod drugih beta-adrenergičkih lijekova, zabilježena su produljenja QT intervala. Kod inhalatora s odmjerenom

dozom fenoterola ova su produljenja bila manja i opažena su pri dozama višim od preporučenih. Međutim, sistemska izloženost nakon primjene putem nebulizatora (otopina za inhalaciju) može biti veća nego kod preporučenih doza za inhalatore. Klinička važnost za bolesnike nije dokazana. Tremor je relativno čest učinak beta-agonista. Za razliku od učinaka na glatke mišiće bronha, sistemski učinci beta-agonista na skeletne mišiće podložni su razvoju tolerancije.

Istodobna primjena ove dvije djelatne tvari uzrokuje bronhodilataciju djelovanjem na različita farmakološka mjesta. Na taj način, dvije tvari se nadopunjuju u svom spazmolitičkom djelovanju na bronhalne mišiće, što omogućuje široku terapijsku primjenu u liječenju bronhopulmonalnih bolesti povezanih sa suženjem dišnih puteva. Zbog međusobno nadopunjujućeg djelovanja, potreban je samo vrlo mali udio beta-adrenergičke komponente za postizanje željenog učinka, što omogućuje individualizirano doziranje sa smanjenim rizikom od nuspojava.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Terapijski učinak kombinacije ipratropij bromida s fenoterolbromidom posljedica je lokalnog djelovanja u dišnim putovima.

Farmakodinamički učinak bronhodilatacije stoga je neovisan o farmakokinetici djelatnih tvari u lijeku.

Nakon inhalacijske primjene, 10–39 % doze obično se taloži u plućima, ovisno o formulaciji, tehnici inhalacije i sustavu za inhalaciju. Preostali dio doze taloži se u usniku, usnoj šupljini i gornjim dišnim putovima (orofaringealno). Sličan udio doze taloži se u dišnim putevima i nakon primjene inhalatora s odmjerenom dozom.

U ispitivanjima je opaženo da je, osobito nakon inhalacije vodenom otopinom putem Respimat[®] inhalatora, taloženje u plućima više nego dvostruko veće u usporedbi s primjenom inhalatora s odmjerenom dozom. Orofaringealno taloženje u skladu s tim je smanjeno te je značajno niže kod uporabe Respimat[®] inhalatora nego kod inhalatora s odmjerenom dozom. Dio doze koji se taloži u plućima brzo (unutar nekoliko minuta) prelazi u krvotok. Dio djelatne tvari koji se taloži u orofaringealnoj regiji polako se proguta i prolazi kroz gastrointestinalni trakt.

Stoga sistemska izloženost ovisi i o oralnoj i o plućnoj bioraspoloživosti.

Nema dokaza da se farmakokinetika dviju djelatnih tvari u kombinaciji razlikuje od farmakokinetike istih tvari kada se primjenjuju kao monokomponente.

Fenoterolbromid

Dio djelatne tvari koji se proguta pretežno se metabolizira u sulfatne konjugate. Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene je niska (otprilike 1,5 %).

Nakon intravenske primjene, slobodni ili konjugirani fenoterol izlučuje se urinom unutar 24 sata u postotku koji približno iznosi 15 % i 27 % primijenjene doze.

Nakon inhalacijske primjene inhalatora s ipratropij bromidom i fenoterolbromidom, oko 1 % inhalirane doze izlučuje se kao slobodni fenoterol urinom unutar 24 sata. Na temelju ovih podataka, procijenjena ukupna sistemska bioraspoloživost inhaliranih doza fenoterolbromida iznosi 7%.

Kinetički parametri koji opisuju raspodjelu fenoterola izračunati su iz koncentracija u plazmi nakon intravenske primjene. Krivulje koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme mogu se opisati modelom tri odjeljka, pri čemu je terminalni poluživot približno 3 sata.

U okviru ovog modela 3 odjeljka, prividni volumen raspodjele fenoterola u stanju ravnoteže (VD_{ss}) iznosi oko 189 L ($\approx 2,7$ L/kg).

Vezanje pripravka na proteine plazme je otprilike 40 %.

Nekliničke studije na štakorima pokazale su da fenoterol i njegovi metaboliti ne prolaze krvno-moždanu barijeru.

Ukupni klirens fenoterola iznosi 1,8 L/min, a bubrežni klirens 0,27 L/min.

U studiji ravnoteže izlučivanja, kumulativno izlučivanje putem bubrega (2 dana) označenih radioaktivnih tvari (uključujući matičnu tvar i sve metabolite) nakon intravenske primjene iznosilo je 65 % doze. Ukupna radioaktivnost izlučena fekalijama iznosila je 14,8 % doze. Nakon oralne primjene, ukupna radioaktivnost izlučena urinom unutar 48 sati iznosila je otprilike 39 % doze, a ukupna radioaktivnost izlučena fekalijama bila je 40,2 % doze.

Ipratropijev bromid

Kumulativno izlučivanje putem bubrega (0-24 h) ipratropija (matične tvari) iznosi približno 46 % intravenski primijenjene doze, manje od 1 % oralno primijenjene doze i oko 3–13 % inhalirane doze primijenjene putem inhalatora s odmjerenom dozom ipratropij bromida i fenoterolbromida. Na temelju tih podataka, ukupna sistemska bioraspoloživost oralnih i inhalacijskih doza ipratropij bromida procjenjuje se na 2 % , odnosno 7–28 %.. Sukladno tome, progutani dio doze ipratropij bromida ne doprinosi značajno sistemske izloženosti.

Kinetički parametri koji opisuju raspodjelu ipratropija izračunati su iz koncentracija u plazmi nakon intravenske primjene, pri čemu je uočeno brzo dvofazno smanjenje koncentracija u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju ravnoteže (VDss) iznosi približno 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Vezanje na proteine plazme je minimalno (manje od 20 %). Nekliničke studije na štakorima i psima pokazale su da kvaterni amin ipratropij ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

Poluživot terminalne faze eliminacije iznosi približno 1,6 sati.

Ukupni klirens ipratropija iznosi 2,3 L/min, a bubrežni klirens 0,9 L/min.

Nakon intravenske primjene, smatra se da se otprilike 60 % doze metabolizira, uglavnom oksidacijom u jetri.

U studiji ravnoteže izlučivanja, kumulativno izlučivanje radioaktivno označenih tvari (uključujući matičnu tvar i sve metabolite) urinom u 6 dana iznosilo je 72,1 % nakon intravenske primjene, 9,3% nakon oralne primjene i 3,2% nakon inhalacije. Ukupna radioaktivnost izlučena fekalijama iznosila je 6,3% nakon intravenske primjene, 88,5% nakon oralne primjene i 69,4% nakon inhalacije. Izlučivanje radioaktivno označenih tvari nakon intravenske primjene odvija se uglavnom putem bubrega. Poluživot eliminacije radioaktivno označenih tvari (matične tvari i metabolita) iznosi 3,6 sati. Vezanje glavnih metabolita u urinu na muskarinske receptore je zanemarivo, a metaboliti se smatraju neaktivnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije toksičnosti jedne doze kombinacije ipratropij bromida i fenoterolbromida u omjeru 1 : 2,5 (ipratropij bromid/fenoterolbromid) na miševima i štakorima nakon oralne, intravenske i inhalacijske primjene pokazale su nisku akutnu toksičnost. U usporedbi s pojedinačnim tvarima, LD₅₀ vrijednosti za kombinaciju obje tvari više su određene ipratropij bromidom nego fenoterolbromidom, bez dokaza o pojačanju učinka.

Studije toksičnosti ponovljenih doza kombinacije ipratropij bromida i fenoterolbromida provedene su na štakorima (oralno, inhalacijski) i psima (intravenozno, inhalacijski) u trajanju do 13 tjedana, s primijećenim samo blagim toksičnim učincima pri koncentracijama i do nekoliko stotina puta većim od preporučenih za ljude. Ožiljkasto tkivo miokarda na lijevoj klijetki uočeno je samo kod jedne životinje u najvišoj skupini doza (84 mikrograma/kg/dan) u 4-tjednoj studiji na psima s intravenskom primjenom. U 13-tjednoj studiji na štakorima s oralnom primjenom te 13-tjednoj studiji na psima s inhalacijskim dozama nisu zabilježene toksične promjene koje bi prelazile one koje se pojavljuju proporcionalno za pojedinačne tvari.

Nisu pronađeni znakovi pojačanog djelovanja kod kombinacije obje tvari u usporedbi s pojedinačnim tvarima. Svi uočeni štetni događaji dobro su poznati za fenoterolbromid i ipratropij bromid.

Kod štakora i kunića nisu uočeni teratogeni učinci nakon inhalacijske primjene kombinacije

ipratropij bromida i fenoterolbromida. Također nisu zabilježeni teratogeni učinci nakon primjene ipratropij bromida i nakon inhalacijske primjene fenoterolbromida. Nakon oralne primjene, fenoterolbromid izazvao je povećanu stopu malformacija pri dozama većim od 25 mg/kg/dan (kunići) i 38,5 mg/kg/dan (miševi). Uočene malformacije smatraju se klasnim učinkom beta-agonista. Plodnost nije bila narušena kod štakora pri oralnim dozama do 90 mg/kg/dan ipratropij bromida i do 40 mg/kg/dan fenoterolbromida.

Studije genotoksičnosti kombinacije obje aktivne tvari nisu provedene. *In vitro* i *in vivo* testiranja nisu pronašla mutageni potencijal ni kod fenoterolbromida ni kod ipratropij bromida.

Studije karcinogenosti kombinacije obje aktivne tvari nisu provedene. U dugoročnim studijama s ipratropij bromidom na miševima i štakorima nisu pronađeni karcinogeni učinci. Za fenoterolbromid, provedene su studije karcinogenosti nakon oralne (miševi – 18 mjeseci; štakori – 24 mjeseca) i inhalacijske primjene (štakori – 24 mjeseca). Pri oralnim dozama od 25 mg/kg/dan uočena je povećana učestalost leiomioma maternice s promjenjivom mitotskom aktivnošću kod miševa te povećana učestalost mezovarijalnih leiomioma kod štakora. Ovi nalazi poznati su učinci lokalnog djelovanja beta-adrenergičkih tvari na glatke mišićne stanice maternice miševa i štakora. Uzimajući u obzir trenutno stanje istraživanja, ti se rezultati ne smatraju primjenjivima na ljude. Svi ostali uočeni tumori smatrani su uobičajenim oblicima spontanih novotvorina kod korištenih sojeva i nisu pokazali biološki značajno povećanje učestalosti uzrokovano liječenjem fenoterolbromidom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

norfluran
limunska kiselina (E 330)
etanol
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti, temperature iznad 50 °C i smrzavanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator sadrži otopinu za inhalaciju pod tlakom u spremniku od nehrđajućeg čelika, zatvorenom odmjernim ventilom i opremljenom bijelim, neprozirnim plastičnim aplikatorom s crvenim zaštitnim poklopcem.
Svaki spremnik sadrži 200 odmjerenih doza.

Veličina pakiranja:

Proizvod je pakiran u kartonsku kutiju koja sadrži:

1 spremnik x 200 doza

3 spremnika x 200 doza.

Bolničko pakiranje:

10 spremnika x 200 doza

200 spremnika x 200 doza.

Ne moraju sve veličine pakiranja biti dostupne na tržištu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ispravno rukovanje uređajem s odmjerenim dozama (inhalatorom) ključno je za uspjeh liječenja.

Bolesnike je potrebno poučiti pravilnoj primjeni lijeka Duophar.

Tijekom udisanja, spremnik se mora držati okrenut prema gore, a usnik prema dolje, bez obzira na položaj tijela tijekom inhalacije. Kad god je moguće, uređaj treba koristiti u sjedećem ili stojećem položaju.

Prije prve uporabe ukloniti zaštitni poklopac i *dvaput aktivirati* inhalator.

Za *svaku* primjenu potrebno je pridržavati se sljedećih koraka:

1. Ukloniti zaštitni poklopac.
2. Izdahnuti duboko.
3. Uzmite inhalator u ruku i čvrsto obuhvatite usnik usnama. Spremnik treba držati okrenut prema gore, a usnik prema dolje.
4. Uдахnuti duboko, istovremeno čvrsto pritisnuti dno spremnika. Time se oslobađa jedna doza aerosola. Zadržite dah nekoliko sekundi, zatim izvadite usnik iz usta i polako izdahnite.
5. Nakon upotrebe ponovno stavite zaštitni poklopac.

Napomena:

Ako inhalator nije korišten dulje od 3 dana, prije ponovne primjene treba ga jednom aktivirati.

Potrebno je paziti da aerosolna maglica ne dođe u dodir s očima.

Uporaba kod djece dopuštena je isključivo prema uputama liječnika i uz nadzor odrasle osobe.

Ostale informacije:

Spremnik s aerosolom nije proziran, stoga nije moguće vidjeti kada je prazan. Inhalator sadrži 200 odmjerenih doza. Nakon što se sve doze potroše, inhalator može sadržavati malu količinu tekućine, no uređaj treba zamijeniti kako bi se osigurala ispravna doza lijeka tijekom liječenja.

Približna količina sadržaja u inhalatoru može se provjeriti na sljedeći način:

- Protresite spremnik kako biste provjerili sadrži li još tekućine.
- Izvucite spremnik iz usnika i stavite ga u posudu s vodom. Položaj spremnika u vodi daje približnu procjenu preostalog sadržaja.

Usnik treba čistiti barem jednom tjedno.

Važno je održavati usnik čistim kako bi se spriječilo taloženje lijeka i moguće začepljenje raspršivača.

Za čišćenje prvo uklonite zaštitni poklopac, izvadite spremnik iz usnika i isperite usnik toplom vodom dok ne nestanu svi ostaci lijeka i/ili nečistoće.

Nakon čišćenja protresite usnik i ostavite ga da se osuši na zraku, **bez korištenja** grijaćih uređaja.

Kada se usnik osuši, vratite spremnik u inhalator i stavite zaštitni poklopac.

Usnik je posebno razvijen za uporabu s lijekom Duophar. Ne koristiti usnik s drugim inhalatorima s odmjerenim dozama. Duophar se smije koristiti samo s priloženim usnikom.

Spremnik pod tlakom ne smije se otvarati na silu.

Kada se inhalator koristi s AeroChamber Plus uređajem, potrebno je slijediti sljedeće upute za rukovanje:

- 1 – Uklonite poklopce s inhalatora i komore. Odmah protresite inhalator.
- 2- Umetnite inhalator u stražnji dio komore. Stavite usnik u usta i zatvorite usne oko njega kako bi se osiguralo dobro zatvaranje.
- 3 – Izdahnite, zatim pritisnite inhalator jednom na početku sporog udisaja. Udahnite polako i duboko kroz komoru dok ne uzmete puni dah. Zadržite dah 5–10 sekundi prije izdisaja ili izdahnite i pritisnite inhalator jednom na početku sporog udisaja. Dišite u komoru i iz nje 2–3 puta držeći usne zatvorene oko usnika komore.

AeroChamber Plus uređaj treba čistiti najmanje jednom tjedno.

Za čišćenje prvo uklonite stražnji dio uređaja. Za odvajanje prednjeg dijela, okrenite komoru. Zatim dijelove potopite na 15 minuta u blagu otopinu tekućeg deterdženta za suđe i mlake čiste vode. Lagano protresite. Isperite dijelove u čistoj vodi. Na kraju, otresite višak vode i ostavite dijelove da se osuše na zraku u uspravnom položaju. Prije ponovnog sastavljanja provjerite jesu li svi dijelovi potpuno suhi.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47,
10000 Zagreb,
Hrvatska

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-414386319

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 2025.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-