

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ONTRIL
2 mg/5 ml
sirup
salbutamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml ONTRIL sirupa sadrži: Salbutamola 2,00 mg (u obliku sulfata)

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.
Homogena, bezbojna do slabo žuta otopina, mirisa na bananu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Salbutamol je selektivni agonist beta-2-adrenergičkih receptora, indiciran za liječenje i prevenciju bronhospazma. Salbutamol omogućava bronhodilataciju u slučaju reverzibilne opstrukcije dišnih puteva, uzrokovane s astmom, hroničnim bronhitisom i emfizemom.

Bronhodilatatori ne bi trebali biti jedini i primarni lijekovi u terapiji pacijenata s perzistentnom astmom. Pacijentima s perzistentnom astmom koji ne reagiraju na liječenje sa salbutamolom, za kontrolu astme se preporučuje liječenje s inhalacionim kortikosteroidima. U slučaju izostanka odgovora na liječenje sa salbutamolom, savjet ljekara ili urgentna terapija mogu biti neophodni.

Indikacije za oralne preparate salbutamola su:

- Preventivna terapija astme izazvane fizičkim naporom (vježbanjem) i alergijske reakcije na alergen s kojim kontakt nije moguće izbjeći
- Simptomatska terapija održavanja u stanjima poput hronične astme, hroničnog bronhitisa i emfizema u slučaju kada je opstrukcija dišnih puteva reverzibilna.

Napomena:

Inhalacioni preparati salbutamola predstavljaju terapiju prvog izbora, jer omogućavaju postizanje željenog efekta s nižim dozama lijeka.

ONTRIL sirup je indiciran u odraslih, adolescenata i djece uzrasta od 2 do 12 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

ONTRIL sirup se primjenjuje oralno.

Doziranje

Za doziranje sirupa koristi se odmjerna kašika zapremine 5 ml, graduirana na 2,5 ml, koja se nalazi u kutiji.

Odrasli

Uobičajena doza u većini slučajeva je 10 ml sirupa (4 mg), 3 ili 4 puta na dan.
Doza od 32 mg na dan se ne smije prekoračiti.

Pedijatrijska populacija

Djeca uzrasta od 2 do 6 godina: 2,5 do 5 ml sirupa (1 do 2 mg salbutamola), 3 ili 4 puta na dan.
Djeca uzrasta od 6 do 12 godina: 5 ml sirupa (2 mg salbutamola), 3 ili 4 puta na dan.
Djeca starija od 12 godina: 5 do 10 ml sirupa (2 do 4 mg salbutamola), 3 ili 4 puta na dan.

Prilagođavanje doza

Posebne grupe pacijenata: u starijih osoba ili u osoba posebno osjetljivih na beta-adrenergičke stimulanse, preporučuje se liječenje započeti s polovinom normalne doze.

Ako adekvatna bronhodilatacija nije ostvarena, oralna doza salbutamola se može postepeno povećavati do postizanja maksimalne doze od **32 mg/dan u odraslih, 16 mg/dan u djece starije od 12 godina, 8 mg/dan u djece uzrasta od 6 do 12 godina i 8 mg/dan u djece uzrasta od 2 do 6 godina.**

Po potrebi, doziranje se može prilagoditi u ovisnosti od odgovora pacijenta (respiratorna funkcija, srčani ritam, neželjeni efekti poput tremora).

U slučaju nedostatnog odgovora, dijagnozu pacijenta treba ponovo preispitati, a u određenim slučajevima primijeniti kortikosteroide putem inhalacije.

Važne napomene

ONTRIL sirup ne sadrži šećer.
ONTRIL sirup se može primijeniti bez obzira na hranu (uz hranu ili bez nje).
ONTRIL sirup se primjenjuje nerazrijeđen.

Ukoliko je to potrebno, nakon primjene odgovarajuće doze sirupa, može se uzeti par gutljaja **vode** da bi se progutao sirup koji je preostao u ustima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu i/ili bilo koju od pomoćnih supstanci u sastavu lijeka (navedene su u dijelu 6.1).

Osim intravenskog (iv.), drugi farmaceutski oblici salbutamola se ne bi trebali primjenjivati za zaustavljanje prijevremenog poroda ili prijetećeg pobačaja bez komplikacija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Pacijente treba upozoriti da bez medicinskog savjeta ne prekidaju liječenje ili smanjuju dozu kortikosteroida, čak i ako osjećaju poboljšanje zbog primjene salbutamola.

Povećana primjena bronhodilatatora, posebno kratkodjelujućih beta-2 simpatomimetika, u svrhu olakšanja simptoma, može upućivati na to da kontrola astme više nije osigurana i da bi terapiju trebalo ponovo evaluirati.

Iznenadno pogoršanje u kontroli astme, pogoršanje koje se može razviti tokom vremena, upozoravajući je znak i stanje potencijalno opasno po život. Dozu kortikosteroida bi trebalo povećati. U pacijenata koji su pod rizikom, preporučuje se dnevno praćenje vršnog ekspiratornog protoka zraka (eng. *peak expiratory flow*) korištenjem *peak flow* mjerača.

Pacijente koji se liječe kod kuće treba upozoriti da, u slučaju smanjenja efikasnosti ili trajanja djelovanja lijeka, ne bi trebali povećavati njegovu dozu ili učestalost primjene, nego potražiti savjet ljekara.

Potreban je oprez u pacijenata s tireotoksikozom.

Pri terapijskim dozama, salbutamol djeluje selektivno na beta-2-adrenergičke receptore, te stoga insuficijencija srca i hipertenzija nisu kontraindikacije za njegovu primjenu, ali je potreban oprez.

Pacijenti s poznatom tahiaritmijom, ishemijom srca koju prati bol, ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom, također spadaju u rizičnu grupu.

Opres je također potreban u pacijenata koji primaju visoke doze lijekova koji sadrže beta-2 agoniste ili druge bronhodilatatore poput teofilina, jer su u pojedinim pacijenata zabilježeni kardiovaskularni neželjeni efekti.

Dozu ne treba smanjivati u slučajevima insuficijencije bubrega ili jetre.

Kao i drugi beta-mimetički lijekovi, salbutamol može uzrokovati reverzibilne metaboličke promjene poput povećanja nivoa glukoze u krvi. U dijabetičara, može se javiti nemogućnost kompenzacije ovih promjena, te je zabilježena pojava ketoacidoze. Istovremena primjena kortikosteroida može povećati ovaj efekt.

Kardiovaskularni efekti se mogu javiti pri primjeni simpatomimetika, uključujući i salbutamol.

Podaci iz postmarketinškog iskustva i iz objavljene literature, izvještavaju o pojavi ishemije miokarda u povezanosti s primjenom salbutamola.

Pacijente s teškim srčanim bolestima (npr. ishemijska bolest srca, tahiaritmija ili teška insuficijencija srca), koji primjenjuju salbutamol zbog respiratorne bolesti, treba upozoriti da se posavjetuju sa ljekarom ili se jave u bolnicu, ukoliko osjete bol u grudima ili druge simptome koji upućuju na pogoršanja njihove srčane bolesti.

Posebnu pažnju treba obratiti pri evaluaciji simptoma poput dispneje i bola u grudima, budući da oni mogu biti i respiratornog i kardijalnog porijekla.

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može se javiti, a osobito u slučaju parenteralne primjene lijeka ili primjene putem nebulizatora. Poseban opres se preporučuje u slučaju teške akutne astme, s obzirom da ovaj efekt može biti potenciran istovremenim bazičnim liječenjem s derivatima ksantina, steroidima, diureticima, kao i u slučaju hipoksije. U ovakvim situacijama se preporučuje praćenje nivoa kalija u krvi.

Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dozvoljene interakcije

U pacijenata čija astma nije u potpunosti kontrolisana sa salbutamolom, mogu se istovremeno primijeniti inhalacioni kortikosteroidi, dok je sistemska primjena kortikosteroida rezervisana samo za najozbiljnije slučajeve.

Kortikosteroidi obnavljaju odgovor na beta-2 mimetike u slučaju smanjene osjetljivosti, tako što povećavaju broj beta-receptora na ćelijskoj površini mastocita i glatkih mišića. Kortikosteroidi također smanjuju upalu bronhijalnog zida.

U pojedinim pacijenata simpatomimetici se mogu kombinovati s antiholinergičkim agensima, stabilizatorima mastocita i s teofilinom. Pa ipak, pri ovome je potreban opres s obzirom da su u malog broja pacijenata zabilježeni neželjeni kardiovaskularni efekti.

Nepoželjne interakcije

Istovremena primjena oralnog salbutamola i drugih oralnih simpatomimetika se ne preporučuje (mogućnost smrtonosnih kardiovaskularnih efekata). Ovom preporukom se ne sprječava razumna primjena beta-2 mimetika u formi aerosola, u pacijenata koji primjenjuju oralni salbutamol.

Salbutamol ne treba primjenjivati zajedno s neselektivnim beta-blokatorima poput propranolola.

Oprez je potreban i pri istovremenoj primjeni kardioselektivnih beta-blokatora.

Primjena nekoliko lijekova može biti neophodna, ali se dodatni aritmogeni efekt treba razmotriti pri istovremenoj primjeni oralnih beta-mimetika i teofilina.

Također, treba imati u vidu rizik od hipokalijemije, koja se može javiti zbog istovremene primjene diuretika, kortikosteroida i teofilina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o efektima salbutamola na plodnost u ljudi. Neželjena djelovanja na plodnost nisu uočena u životinja (vidjeti dio 5.3.).

Trudnoća

Salbutamol se ne treba primjenjivati u trudnoći, osim ako očekivana dobrobit za majku nadmašuje mogući rizik za plod.

Kao i s većinom lijekova, mali broj publikacija pruža dokaze o neškodljivosti primjene salbutamola u ranim stadijima trudnoće. U studijama na životinjama zabilježena je reproduktivna toksičnost.

Tokom post-marketinškog praćenja lijeka, rijetki slučajevi različitih kongenitalnih anomalija, uključujući i slučajeve rascjepa nepca i anomalija udova, zabilježeni su u novorođenčadi pacijentica liječenih sa salbutamolom. Neke od ovih žena su liječene s više lijekova tokom trudnoće. S obzirom da uočene anomalije nisu imale tipične karakteristike i da se bazični nivo kongenitalnih anomalija kreće između 2 i 3%, povezanost sa salbutamolom se ne može uspostaviti.

Dojenje

Salbutamol se vjerovatno izlučuje u majčino mlijeko, a rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja sa salbutamolom, pri tome uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete, u odnosu na dobrobit liječenja za majku.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije primjenjivo.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti su veoma rijetko zabilježene (< 1/10 000) u pacijenata koji su oralno primjenjivali salbutamol. Znaci alergijske reakcije uključuju: oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla što može uzrokovati poteškoće s gutanjem ili disanjem, osip praćen svrbežom, zvuk sličan zviždanju prilikom disanja, kratkoću daha, hipotenziju i kolaps.

Zabilježeni su slučajevi ishemije miokarda povezani s primjenom salbutamola. Pacijenti s teškom kardijalnom bolešću, trebaju se posavjetovati sa ljekarom ukoliko osjete bol u prsima. Simptomi poput kratkoće daha ili bola u prsima, mogu biti i respiratornog i kardijalnog porijekla.

Najčešće zabilježena neželjena djelovanja tokom oralne primjene salbutamola su tremor (>1/10), kao i tahikardija, palpitacije, glavobolja i mišićni grčevi (do 1/10).

Lista neželjenih djelovanja

Neželjena djelovanja navedena ispod, prema organskim sistemima i učestalosti. javljanja

Učestalost je definisana na sljedeći način:

- *veoma često*: $\geq 1/10$;
- *često*: $\geq 1/100$, $< 1/10$;
- *manje često*: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;
- *rijetko*: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$;
- *veoma rijetko*: $< 1/10\ 000$.

Neka neželjena djelovanja su zabilježena tokom kliničkih i epidemioloških studija s ispod navedenom učestalošću. Međutim, određena neželjena djelovanja su spontano prijavljivana tokom post-marketinškog perioda, a s obzirom da se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka, klasificirana su pod učestalost nepoznata.

Poremećaji imunološkog sistema

Veoma rijetko: reakcije preosjetljivosti uključujući i angioedem, urtikariju, bronhospazam, hipotenziju i kolaps.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: hipokalemija.

Tokom liječenja s beta-2 adrenergicima, može nastati potencijalno opasna hipokalemija (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: tremor.

Često: glavobolja.

Veoma rijetko: hiperaktivnost.

Srčani poremećaji

Često: tahikardija, palpitacije.

Rijetko: srčane aritmije, uključujući i atrijalnu fibrilaciju, supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole.

Nepoznata učestalost: ishemijska miokarda.

Vaskularni poremećaji

Rijetko: periferna vazodilatacija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i sistemski poremećaji

Često: mišićni grčevi.

Veoma rijetko: osjećaj mišićne napetosti.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznata učestalost: vertigo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

□ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

□ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Znaci i simptomi najčešće uočeni prilikom predoziranja sa salbutamolom su prolazni i povezani su s farmakološkim djelovanjem beta-agonista (vidjeti tačke 4.4. i 4.8.).

Nakon predoziranja sa salbutamolom, također se može javiti i hipokalemija. Stoga se trebaju pratiti nivoi kalija u serumu.

Prijavljeni su slučajevi laktične acidoze u povezanosti s povećanjem terapijskih doza, kao i uz predoziranje s kratkodjelujućim beta-agonistima. Stoga, u slučaju predoziranja, može biti indicirano praćenje povišenih nivoa laktata u krvi i posljedične metaboličke acidoze (osobito u slučaju perzistiranja ili pogoršanja tahipneje, unatoč prestanku drugih simptoma bronhospazma poput zvuka sličnog zviždanju prilikom disanja).

Prijavljeni su slučajevi mučnine, povraćanja i hiperglikemije, posebno u djece i u slučaju predoziranja s oralnim formama salbutamola.

U slučaju teškog predoziranja, mogu se javiti agitacija, tahiaritmija, pad krvnog pritiska i tremor.

Tretman

Ako je to neophodno, dodatno kliničko praćenje mora se uključiti, kako je indicirano ili preporučeno od strane nacionalnih centara za kontrolu trovanja.

Većina slučajeva predoziranja sa salbutamolom, zahtijeva samo suportivnu terapiju.

Blagi simptomi rijetko zahtijevaju primjenu specifične terapije.

U slučaju teških kliničkih znakova predoziranja, hospitalizacija može biti potrebna u svrhu praćenja kardiovaskularne funkcije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Selektivni agonisti beta-2 adrenergičkih receptora.

Prateći ATC kod salbutamola je R03CC02.

Mehanizam djelovanja

Salbutamol je selektivni agonist beta-2-adrenergičkih receptora. Pri terapijskim dozama djeluje na beta-2-adrenergičke receptore mišića bronhija.

Nakon vezanja za beta-adrenergičke receptore, salbutamol inducira aktivaciju adenil ciklaze putem prijenosa signala i povećanja intracelularnog nivoa cikličkog AMP. To dovodi do bronhodilatacije zbog opuštanja glatkih mišića bronhija.

Salbutamol olakšava bronhospazam pri dozama koje obično ne utiču na kardiovaskularni sistem.

In vitro je pokazano da salbutamol ima inhibitorno djelovanje na mastocite, tako što blokira otpuštanje histamina, leukotriena i bronhokonstriktorskih prostaglandina.

Farmakodinamsko djelovanje

U slučaju reverzibilne opstrukcije dišnih puteva, salbutamol, pri terapijskim dozama, osigurava bronhodilataciju kratkog trajanja (4 do 6 sati).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost oralno primijenjenog salbutamola je oko 50%

Distribucija

Vezanje za proteine plazme iznosi 10%.

Biotransformacija

Nakon oralne primjene, salbutamol se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, te podliježe značajnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, gdje se transformiše do fenolnog sulfata.

Nepromijenjeni lijek i konjugati se uglavnom izlučuju putem urina.

Eliminacija

Salbutamol primijenjen intravenskim putem, ima poluživot od 4 do 6 sati. Jednim dijelom se izlučuje putem bubrega, a drugi dio se metabolizira do inaktivnog 4'-O-sulfata (fenolni sulfat), koji se također uglavnom izlučuje putem urina. Samo male količine lijeka se izlučuju putem fecesa. Većina doze salbutamola primijenjenog intravenski, oralno ili putem inhalacije, izluči se u periodu od 72 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kao i drugi snažni selektivni agonisti beta-2-adrenergičkih receptora, dokazano je da je salbutamol teratogen nakon supkutane primjene u miševa. U reproduktivnoj studiji, uočen je rascjep nepca pri dozama od 2,5 mg/kg u 9,3% fetusa.

U štakora, tretman s dozama od 0,5, 2,32, 10,75 i 50 mg/kg/dan primjenjivanim oralnim putem tokom gestacije, nije proizveo bilo kakve značajne fetalne anomalije. Jedino toksično djelovanje bilo je povećanje neonatalne smrtnosti pri najvećoj dozi, zbog odsustva majčinske brige. Reprodukivna studija na zečevima, pokazala je malformacije lubanje u 37% fetusa, pri dozi od 50 mg/kg/dan.

U studiji općeg reproduktivnog djelovanja i plodnosti u štakora, pri oralnim dozama od 2 i 50 mg/kg/dan, s iznimkom smanjenog broja preživjelih mladunčadi 21. dana nakon rođenja uz dozu od 50 mg/kg/dan, nisu zabilježena druga neželjena djelovanja koja se odnose na plodnost, embrio-fetalni razvoj, veličinu legla, težinu pri rođenju ili na krivulju rasta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Hipromeloza
- Limunska kiselina
- Aroma banane
- Natrij benzoat
- Natrij citrat
- Natrij klorid
- Saharin natrij
- Pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti nisu poznate.

Admixture ONTRIL sirupa s drugim tečnim preparatima se ne preporučuju. Sirup ne bi trebalo razrjeđivati sa sirupom i solucijom sorbitola, jer to može rezultovati precipitacijom hipromeloze.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja originalnog pakovanja:
Upotrijebiti u roku od 30 dana nakon prvog otvaranja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Smeđa staklena boca od 250 ml sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i odmjerna kašika 2,5 ml/5 ml.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7846/20 od 27.09.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Septembar/rujan 2021.