

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

BERODUAL N

21 µg+50 µg/1 dávka

inhalačný roztok v tlakovom obale

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmerná dávka (vstrek) obsahuje 21 mikrogramov ipratrópium-bromidu (čo zodpovedá 20 mikrogramom bezvodého ipratrópium-bromidu) a 50 mikrogramov fenoterólium-bromidu.

Pomocná látka so známym účinkom: tento liek obsahuje asi 13 mg alkoholu (etanolu) v každej odmernej dávke (vstrek).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale.

Roztok je číra bezfarebná až bledožltá alebo bledohnedá kvapalina bez viditeľných častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

BERODUAL N je bronchodilatancium na prevenciu a liečbu príznakov chronického obštrukčného ochorenia pľúc s reverzibilným obmedzením prietoku vzduchu v dýchacích cestách, ako je bronchiálna astma a najmä chronická bronchitída s emfyzémom alebo bez neho. Sprievodnú protizápalovú liečbu treba zvážiť u pacientov s bronchiálnou astmou a steroid-dependentnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávkovanie sa má upraviť podľa individuálnych požiadaviek. U dospelých a detí > 6 rokov sa odporúča nasledujúce dávkovanie:

##### Akútne záchvaty astmy

Vo väčšine prípadov postačujú na rýchle zmiernenie príznakov 2 inhalácie. V ťažších prípadoch, ak sa dýchanie viditeľne nezlepšilo do 5 minút, možno podať ďalšie dve inhalácie.

Ak záchvat neustúpi po 4 dávkach, možno podať ďalšie dávky. Odporúča sa, aby pacient v týchto prípadoch ihneď vyhľadal lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

### **Prerušovaná a dlhodobá liečba**

(pri astme sa má BERODUAL N použiť iba ako záchranná liečba)

1 až 2 inhalácie pri každom podaní maximálne do 8 inhalácií denne (priemerne 1 až 2 inhalácie 3-krát denne).

U detí sa BERODUAL N môže používať len na radu lekára a pod dohľadom dospelého. Pacientov treba poučiť o správnom používaní odmerného aerosólu na zaistenie úspešnej liečby (pozri Spôsob podávania).

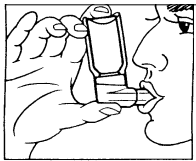
### **Spôsob podávania**

**Pred prvým použitím odmerného aerosólu sa treba riadiť nasledujúcim postupom:**

**Snímte ochranný kryt a dvakrát stlačte ventil.**

Pred **každým** použitím odmerného aerosólu treba dodržať tieto pravidlá:

1. Dajte dolu ochranný kryt. Ak sa inhalátor nepoužíval 3 a viac dní, treba jedenkrát stlačiť ventil.
2. Zhlboka vydýchajte.
3. Držte inhalátor tak, ako ukazuje obr. 1, a perami pevne zovrite náustok. Dno nádoby a šípka smerujú nahor.

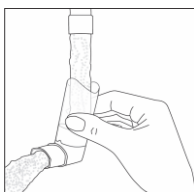


(Obr. 1)

4. Čo najhlbšie pomaly vdýchnite a súčasne silno stlačte dno nádoby, čím sa uvoľní jedna odmeraná dávka. Zadržte dych na niekoľko sekúnd, potom vyberte náustok z úst a vydýchajte. Rovnako sa má postupovať pri druhej inhalácii.
5. Po použití nasad'ite späť ochranný kryt.

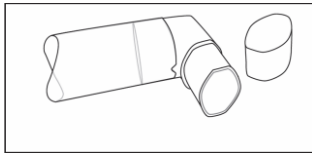
Nádobka nie je priehľadná. Preto nie je možné vidieť, kedy je prázdna. Plná má obsahovať **200** vstrekov. Aj v prípade, že sa využil uvedený počet dávok, môže sa zdať, že tlaková nádobka obsahuje ešte malé množstvo tekutiny. Treba však použiť nový inhalačný roztok, aby ste si boli istý, že pri každej inhalácii dostanete správne množstvo lieku.

Náustok čistite najmenej jedenkrát týždenne. Je dôležité udržiavať náustok inhalátora v čistote, aby sa predišlo hromadeniu liečiva a upchatiu spreja. Pri čistení najprv odstráňte kryt a stiahnite nádobku z náustka. Premývajte náustok teplou vodou, pokiaľ sú viditeľné usadeniny liečiva a/alebo nečistoty.



(Obr. 2)

Po čistení náustok vytraste a nechajte ho voľne uschnúť bez použitia akéhokoľvek ohrievača. Keď je náustok suchý, vráťte späť nádobku a kryt.



(Obr. 3)

#### Upozornenie:

Plastový náustok je špeciálne vyvinutý na používanie BERODUALU N tak, aby sa vždy zaručilo podanie správneho množstva lieku. Náustok sa nikdy nesmie použiť s iným inhalačným roztokom a ani BERODUAL N sa nesmie použiť s iným náustkom, len s tým, ktorý je priložený v balení s liekom.

Nádobka je pod tlakom a v žiadnom prípade sa nesmie otvárať násilím ani vystavovať teplotám vyšším ako 50 °C.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ipratrópiu-bromid, fenoteróliu-bromid, atropín a podobné látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou a tachyarytmiou.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### *Precitlivenosť*

Po podaní BERODUALU N sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie z precitlivenosti, čoho dôkazom sú zriedkavé prípady žihľavky, angioedému, vyrážky, bronchospazmu, orofaryngeálneho edému a anafylaxie.

#### *Paradoxný bronchospazmus*

Tak ako pri iných inhalačných liekoch, aj používanie BERODUALU N môže mať za následok paradoxný bronchospazmus, ktorý môže byť život ohrozujúci. Ak sa paradoxný bronchospazmus vyskytne, používanie BERODUALU N treba okamžite ukončiť a nahradiť ho alternatívnou liečbou.

#### *Očné komplikácie*

BERODUAL N sa má užívať opatrne u pacientov s predispozíciou na glaukóm s úzkym uhlom.

Keď sa aerosólový ipratrópiu-bromid buď sám, alebo v kombinácii s adrenergickým beta<sub>2</sub>-agonistom náhodne dostal do očí, vyskytlo sa niekoľko prípadov očných komplikácií (mydriáza, zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm s úzkym uhlom, bolesť oka).

Bolesť oka alebo nepríjemný pocit v oku, neostré videnie, videnie svetelných kruhov okolo svetelných zdrojov alebo videnie farebných obrazcov spolu s červenými očami v dôsledku prekrvenia spojoviek a opuchu rohoviek môžu byť príznakom akútneho glaukómu s úzkym uhlom. Ak sa vyskytnú niektoré z týchto príznakov, treba začať liečbu miotickými očnými instiláciami a ihneď treba vyhľadať odbornú lekársku pomoc.

Preto pacientov treba inštruovať o správnom podávaní inhalačného roztoku BERODUAL N. Treba dbať na to, aby sa liek nedostal do očí.

#### *Systémové účinky*

V nasledujúcich prípadoch sa BERODUAL N môže použiť len po starostlivom vyhodnotení rizika a prínosu, najmä keď sa majú užívať dávky vyššie, ako sú odporúčané: nedostatočne kontrolovaný

diabetes mellitus, nedávny infarkt myokardu, závažné organické srdcové alebo cievne choroby, hypertyreóza, feochromocytóm alebo už existujúca obštrukcia výtokových močových ciest (napr. hyperplázia prostaty, obštrukcia hrdla mechúra).

#### *Srdcovocievne účinky*

Pri podávaní sympatomimetík vrátane lieku BERODUAL N sa môžu pozorovať kardiovaskulárne poruchy. Na základe postmarketingových údajov a z publikovanej literatúry bol dokázaný iba zriedkavý výskyt ischémie myokardu v spojitosti s beta-agonistami. Pacienti užívajúci BERODUAL N, ktorí majú predispozíciu na závažné srdcové ochorenia (napr. ischemická choroba srdca, arytmia alebo závažné srdcové zlyhanie), majú byť upozornení na potrebu vyhľadať lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesť v oblasti hrudníka, resp. iné príznaky nasvedčujúce zhoršovaniu ochorenia srdca. Pozornosť treba venovať predovšetkým zhodnoteniu príznakov, akými sú dýchavičnosť alebo bolesť v oblasti hrudníka, pretože tieto príznaky indikujú respiračné alebo srdcové poruchy.

#### *Hypokaliémia*

Liečba beta<sub>2</sub>-agonistom môže zapríčiniť vážnu hypokaliémiu (pozri aj časť 4.9).

#### *Poruchy gastrointestinálnej motility*

U pacientov s cystickou fibrózou sa môžu častejšie vyskytovať poruchy gastrointestinálnej motility.

#### *Dyspnoe*

V prípade akútneho náhleho zhoršenia dyspnoe (ťažkosti s dýchaním) treba okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

#### **Dlhodobé podávanie:**

- Pri liečbe pacientov s bronchiálnou astmou sa má BERODUAL N používať iba v prípade potreby. U pacientov s miernou CHOCHP sa má pred pravidelným podávaním uprednostniť liečba podľa potreby (symptomatically orientovaná).
- Ako prídavný liek alebo na zvýšenie protizápalovej liečby na kontrolu zápalu dýchacích ciest a prevenciu zhoršenia kontroly choroby je dlhodobjšie užívanie vhodné zvážiť u pacientov s bronchiálnou astmou a steroid-dependentnou CHOCHP.

Pravidelné užívanie väčšieho množstva liekov s obsahom beta<sub>2</sub>-agonistu na kontrolu príznakov bronchiálnej obštrukcie, ako je BERODUAL N, môže zhoršiť kontrolu choroby. Ak sa bronchiálna obštrukcia zhorší, je riskantné jednoducho zvýšiť príjem liekov obsahujúcich beta<sub>2</sub>-agonistu, ako je BERODUAL N, nad odporúčanú dávku na dlhšie časové obdobie. V tejto situácii sa má prehodnotiť pacientov terapeutický plán a najmä primeranosť protizápalovej liečby inhalačnými kortikosteroidmi, aby sa predišlo možnému život ohrozujúcemu zhoršeniu kontroly choroby.

#### Súbežné použitie s ďalšími sympatomimetickými bronchodilatanciami

**Ďalšie sympatomimetické bronchodilatanciá sa môžu užívať súbežne s BERODUALOM N len pod lekárske dozorom (pozri časť 4.5).**

#### *Varovanie pred dopingom*

Použitie lieku BERODUAL N môže viesť k pozitívnym výsledkom pri testoch neklinického používania fenoterólium-bromidu, napr. v kontexte zvyšovania výkonu športovcov (doping).

#### *Etanol*

Tento liek obsahuje asi 13 mg alkoholu (etanolu) v každej odmernej dávke (vstrek).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Dlhodobé spoločné podávanie BERODUALU N s inými anticholinergikami sa zatiaľ neskúmalo. Z tohto dôvodu sa dlhodobé podávanie BERODUALU N s inými anticholinergikami neodporúča.

Ďalšie beta-adrenergiká, anticholinergiká a xantínové deriváty (ako teofylín) môžu zväčšiť bronchodilatačný účinok. Súbežné podávanie iných betamimetík, systémovo dostupných anticholinergik a xantínových derivátov (napr. teofylínu) môže zosilniť nežiaduce reakcie.

Súbežné podávanie betablokátorov môže viesť k potenciálne závažnej redukcii bronchodilatácie.

Beta<sub>2</sub>-agonistami navodená hypokaliémia sa pri sprievodnej liečbe xantínovými derivátmi, kortikosteroidmi a diuretikami môže zvýšiť. To sa musí vziať do úvahy najmä u pacientov s ťažkou obštrukciou dýchacích ciest. U pacientov užívajúcich digoxín môže hypokaliémia vyústiť do zvýšenej náchylnosti na arytmiu. Navyše, hypoxia môže zhoršiť účinky hypokaliémie na srdcový rytmus. Odporúča sa v každom prípade monitorovať hladiny sérového draslíka.

Lieky obsahujúce beta<sub>2</sub>-agonisty sa pacientom liečeným inhibítormi monoaminoxidázy alebo tricyklickými antidepressívami musia podávať opatrne, pretože účinok beta-adrenergických agonistov sa môže zvýšiť.

Inhalácia halogénových hydrokARBónových anestetík, ako sú halotan, trichlóretylén a enflurán, môže zvýšiť citlivosť na kardiovaskulárne účinky beta-agonistov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Predklinické údaje spolu s dostupnými skúsenosťami u ľudí nepriniesli žiadny dôkaz o škodlivých účinkoch fenoterólium-bromidu alebo ipratrópium-bromidu v tehotenstve. Napriek tomu je potrebná zvyčajná opatrnosť vzťahujúca sa na užívanie liekov počas tehotenstva, najmä v prvom trimestri.

Má sa zväziť potenciál fenoterólium-bromidu inhibovať kontrakcie maternice.

Užívanie  $\beta$ -2 sympatomimetík na konci tehotenstva alebo vo vysokých dávkach môže mať negatívny vplyv na novorodenca (tremor, tachykardia, výkyvy krvnej glukózy, hypokalémia).

##### Laktácia

Predklinické štúdie ukázali, že fenoterólium-bromid sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ipratrópium-bromid vylučuje do materského mlieka. Ale je nepravdepodobné, že dieťa dostane ipratrópium-bromid v účinnom množstve, najmä ak sa používa vo forme aerosólu. BERODUAL N sa však má dojčiacim ženám podávať opatrne.

##### Fertilita

Klinické údaje o fertilitate nie sú pre kombináciu ipratrópium-bromidu a fenoterólium-bromidu ani pre žiadnu z týchto účinných zložiek lieku dostupné. Predklinické štúdie, vykonané s jednotlivými zložkami ipratrópium-bromidom a fenoterólium-bromidom, neukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť, že počas liečby liekom BERODUAL N môžu pociťiť nežiaduce účinky, ako sú závrat, tremor, poruchy akomodácie, mydriáza a zastreté videnie. Preto je pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov potrebná zvýšená opatrnosť.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Mnohé z uvedených nežiaducich účinkov možno pripísať anticholinergickým a beta-adrenergickým vlastnostiam lieku BERODUAL N. Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, aj pri liečbe BERODUALOM N môže dôjsť k prejavom lokálneho podráždenia.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách patrili kašeľ, sucho v ústach, bolesť hlavy, tremor, faryngitída, nauzea, závrat, dysfónia, tachykardia, palpitácie, vracanie, zvýšený systolický krvný tlak a nervozita.

### Prehľad nežiaducich reakcií

Počas používania Berodualu v klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh boli nahlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je usporiadaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

#### *Poruchy imunitného systému*

Zriedkavé: hypersenzitivita\*, anafylaktické reakcie\*

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Zriedkavé: hypokaliémia\*

#### *Psychické poruchy*

Menej časté: nervozita

Zriedkavé: nepokoj, mentálne poruchy

#### *Poruchy nervového systému*

Menej časté: bolesť hlavy, závrat, tremor

#### *Poruchy oka*

Zriedkavé: glaukóm\*, zvýšený vnútroočný tlak\*, poruchy akomodácie\*, mydriáza\*, zastreté videnie\*, bolesť oka\*, opuch rohovky\*, spojivková hyperémia\*, videnie svetelných kruhov okolo svetelných zdrojov\*

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Menej časté: tachykardia, zrýchlený srdcový rytmus, palpitácie

Zriedkavé: arytmie, atriálna fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia\*, ischemia myokardu \*

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Časté: kašeľ

Menej časté: faryngitída, poruchy hlasu

Zriedkavé: podráždenie hrdla, bronchospazmus, opuch hrtana, laryngospazmus\*, paradoxný bronchospazmus\*, sucho v hrdle\*

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Menej časté: sucho v ústach, nauzea, vracanie

Zriedkavé: stomatitída, glositída, porucha gastrointestinálnej motility, diarea, obštipácia\*, opuch úst\*

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Zriedkavé: vyrážka, urtikária, svrbenie, angioedém\*, hyperhidróza\*

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*  
Zriedkavé: myalgia, svalový kŕč, svalová slabosť

*Poruchy obličiek a močových ciest*  
Zriedkavé: retencia moču

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia*  
Menej časté: zvýšenie systolického krvného tlaku  
Zriedkavé: zníženie diastolického krvného tlaku

\*Nežiaduce účinky neboli pozorované v žiadnej klinickej štúdii s liekom BERUDUAL N. Odhad sa zakladá na hornej hranici jeho 95 % konfidenčného intervalu, vypočítaného z celkového počtu liečených pacientov podľa smernice EÚ o SPC (3/4968 = 0,00060, čo sa vzťahuje na „zriedkavé“).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Predpokladá sa, že účinky predávkovania sa vzťahujú skôr na fenoterólium-bromid.

Očakávané príznaky predávkovania sú ako pri zvýšenej beta-adrenergickej stimulácii, k najbežnejším patrí tachykardia, palpitácie, tras, hypertenzia, hypotenzia, zvýšenie pulzového tlaku, anginózna bolesť, arytmie a návaly horúčavy do tváre. Bola zistená metabolická acidóza a hypokaliémia, ak sa fenoterólium-bromid podával vo vyšších dávkach, ako sú odporúčané dávky pre schválené indikácie BERODUALU N.

Očakávané príznaky predávkovania s ipratrópiom-bromidom (ako sú sucho v ústach, poruchy akomodácie očí) sú mierne, pretože systémová dostupnosť inhalovaného ipratrópia je veľmi nízka.

### Liečba

Liečba BERODUALOM N sa má prerušiť. Treba uvažovať o monitorovaní acidobázy a elektrolytov. Môže byť potrebné podávanie sedatív a v ťažkých prípadoch intenzívna terapia.

Blokátory beta-receptorov, najmä beta<sub>1</sub>-selektívne, sú vhodné ako špecifické antidotá, treba však myslieť na možné zvýšenie bronchiálnej obštrukcie a u pacientov trpiacich na bronchiálnu astmu alebo CHOCHP sa musí dávka určiť starostlivo pre riziko vzniku ťažkého bronchospazmu, ktorý môže byť smrteľný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetiká, inhalačné, sympatomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi  
ATC kód: R03AL01

BERODUAL N obsahuje dve účinné bronchodilatačné zložky: ipratrópium-bromid, prejavujúci anticholinergický účinok, a fenoterólium-bromid – beta-agonista.

Ipratrópium-bromid je kvartérna amóniová zlúčenina s anticholinergickými (parasymptolytickými) vlastnosťami. V predklinických štúdiách inhibuje vagom sprostredkované reflexy antagonizovaním pôsobenia acetylcholínu, mediátora uvoľňovaného z nervus vagus. Anticholinergiká zabraňujú zvýšeniu vnútrobunkovej koncentrácie Ca<sup>++</sup> spôsobenej interakciou acetylcholínu s muskarínovým

receptorom na bronchiálnom hladkom svale. Uvoľnenie  $Ca^{++}$  je sprostredkované systémom druhého messengeru, skladajúceho sa z IP3 (inozitoltrifosfát) a DAG (diacylglycerol).

Bronchodilatácia nasledujúca po inhalácii ipratrópium-bromidu je primárne lokálny, miestne špecifický, nie systémový účinok.

Predklinicky a klinicky sa nedokázal žiadny škodlivý účinok ipratrópium-bromidu na sekréciu mukózy dýchacích ciest, mukociliárny klírens alebo výmenu plynov.

Fenoterólium-bromid je priamo účinkujúci sympatomimetický činiteľ, v terapeutických dávkach selektívne stimulujúci beta<sub>2</sub>-receptory. K stimulácii beta<sub>1</sub>-receptorov dochádza až pri vyšších dávkach. Obsadenie beta<sub>2</sub>-receptorov aktivizuje adenylátovú cyklázu prostredníctvom stimulačného proteínu G<sub>s</sub>. Zvýšenie cyklického AMP aktivizuje proteínovú kinázu A, ktorá potom fosforyluje cieľové proteíny v bunkách hladkého svalstva. Toto následne vedie k fosforylácii myozínovej kinázy, inhibícii hydrolýzy fosfoinozítidu a otvoreniu vysoko vodivých kalciov aktivovaných draslíkových kanálov.

Fenoterólium-bromid uvoľňuje hladké svalstvo bronchov a ciev a chráni pred bronchokonstrikčnými stimulmi, ako sú histamín, metacholín, studený vzduch a alergén (skorá reakcia). Po akútnom podaní sa inhibuje uvoľnenie bronchokonstrikčných a zápalových mediátorov z buniek. Po podaní vyšších dávok fenoterolu (0,6 mg) sa zvýšil mukociliárny klírens.

Vyššie plazmatické koncentrácie, ktoré sa častejšie dosahujú pri perorálnom alebo intravenóznom podaní, inhibujú motilitu maternice. Pri vyšších dávkach sa takisto pozorovali metabolické účinky: lipolýza, glykogenolýza, hyperglykémia a hypokaliémia, ktorú zapríčiňuje zvýšená absorpcia K<sup>+</sup> do kostrového svalstva. Beta-adrenergické účinky na srdce, ako je zrýchlenie pulzu a sťahy, sú zapríčinené pôsobením fenoterolu na cievy, stimuláciou srdcových beta<sub>2</sub>-receptorov a pri dávkach vyšších, ako sú terapeutické, stimuláciou beta<sub>1</sub>-receptora. Ako aj pri iných beta-adrenergických činiteľoch, hlásené sú predĺženia QTc intervalu. Pri fenoterólium-bromide, inhalačnom aerosóle, predĺženia QTc intervalu boli samostatné a boli pozorované pri dávkach vyšších, ako sú odporúčané. Systémová expozícia po podaní pomocou nebulizátora (roztok na inhaláciu) však môže byť vyššia než po podaní odporúčaných dávok inhalačného aerosólu. Klinický význam tohto javu nie je stanovený. Častejšie pozorovaným účinkom beta-agonistu je tras. Na rozdiel od účinkov na bronchiálne hladké svalstvo systémové účinky beta-agonistu na kostrové svalstvo sú predmetom vývoja tolerancie.

Súbežné použitie týchto dvoch účinných zložiek rozširuje priedušky pôsobením na rozličné farmakologicky zasiahnuteľné miesta. Dve účinné zložky sa potom pri spazmolytickom pôsobení na bronchiálne svalstvo vzájomne dopĺňajú a umožňujú široké terapeutické využitie pri bronchopulmonálnych ochoreniach spojených s konstrikciov respiráčného traktu. Navyše na dosiahnutie želaného účinku je potrebná len veľmi nízka dávka beta-adrenergickej zložky, čo umožňuje individuálne dávkovanie pre každého pacienta s minimom nežiaducich účinkov.

#### *Klinická bezpečnosť a účinnosť*

U pacientov s astmou a CHOCHP sa BERODUAL N ukázal účinnejší ako dvojité dávka fenoterólium-bromidu podaná bez ipratrópium-bromidu. Dve štúdie (jedna s astmatickými pacientami, jedna s pacientami s CHOCHP) preukázali, že BERODUAL N je rovnako účinný ako dvojité dávka fenoterólium-bromidu podaná bez ipratrópium-bromidu, ale v štúdiách odpovedí na opakované podávanie bol lepšie tolerovaný.

Pri akútnej bronchokonstrikcii je BERODUAL N účinný krátko po podaní, a preto je tiež vhodný na liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Terapeutický účinok kombinácie ipratrópium-bromidu a fenoterólium-bromidu je spôsobený lokálnym pôsobením na dýchacie cesty. Farmakodynamika bronchodilatácie sa preto nevzťahuje na farmakokinetiku účinných zložiek lieku.



Po inhalácii sa 10 – 39 % dávky všeobecne ukladá do pľúc v závislosti od liekovej formy, inhalačnej techniky a pomôcky, kým zvyšok podanej dávky zostáva v náustku, ústach a v hornej časti dýchacej sústavy (orofarynx). Po použití odmerného aerosólu s hnacím plynom HFA 134a sa ukladajú v dýchacích cestách podobné množstvá dávky. Časť dávky uložená v pľúcach sa rýchlo dostáva do obehu (v priebehu minút). Podiel liečiva uloženého v orofaryngu sa pomaly prehlta a postupuje do tráviaceho traktu. Preto je systémová expozícia funkciou perorálnej a pľúcnej biologickej dostupnosti.

Nie sú dôkazy, že farmakokinetika oboch liečiv podaných súčasne je iná ako pri podaní jednotlivých liečiv samostatne.

#### *Fenoterólium-bromid*

##### *Absorpcia*

Absolútna biodostupnosť po perorálnom podaní je nízka (približne 1,5 %).

Absolútna biodostupnosť fenoterolu po inhalácii dávky je 18,7 %. Absorpcia z pľúc prebieha dvojfázovo. 30 % dávky fenoterólium-bromidu sa rýchlo absorbuje s polčasom 11 minút a 70 % sa absorbuje pomaly s polčasom 120 minút.

##### *Distribúcia*

Fenoterol sa distribuuje do celého tela. Približne 40 % liečiva sa viaže na plazmatické bielkoviny. V tomto 3-kompartmentovom modeli je zdanlivý distribučný objem fenoterolu v stabilizovanom stave ( $V_{dss}$ ) približne 189 l ( $\approx 2,7$  l/kg). Predklinické štúdie s potkanmi ukázali, že fenoterol a jeho metabolity neprestupujú cez hematoencefalickú bariéru.

##### *Biotransformácia*

Fenoterol sa u ľudí značne metabolizuje konjugáciou na glukoronidy a sulfáty. Po perorálnom podaní sa fenoterol metabolizuje hlavne sulfatáciou. Táto metabolická deaktivácia materskej látky sa začína už v črevnej stene.

##### *Eliminácia*

Po inhalácii Berodual N, inhalačného roztoku v tlakovom obale sa približne 1 % inhalovanej dávky nachádza v 24-hodinovom moči ako voľný fenoterol. Podľa týchto údajov je celková systémová biologická dostupnosť inhalovaných dávok fenoterólium-bromidu odhadovaná na 7 %. Celkový klírens fenoterolu je 1,8 l/min a renálny klírens je 0,27 l/min.

Kinetické parametre opisujúce rozloženie fenoterolu boli vypočítané z plazmatických koncentrácií po i. v. podaní. Profily časov plazmatickej koncentrácie po intravenóznom podaní sa dajú opísať trojkompartmentovým modelom, kde koncový polčas je približne 3 hodiny.

Po perorálnom podaní bola celková izotopom značená látka v moči počas 48 hodín približne 39 % dávky a celková rádioaktivita vylúčená stolicou bola 40,2 % dávky.

#### *Ipratropium-bromid*

##### *Absorpcia*

Kumulatívna renálna exkrécia (0 – 24 hod.) ipratrópia (materská látka) je menej ako 1 % perorálnej dávky a približne 3 – 13 % dávky inhalovanej pomocou inhalačného roztoku v tlakovom obale BERODUAL N. Podľa týchto údajov sa celková systémová biologická dostupnosť perorálnych dávok ipratrópiu-bromidu odhaduje na 2 % a inhalovaného na 7 – 28 %. Berúc toto do úvahy, prehltnuté časti dávky ipratrópiu-bromidu neprispievajú významne k systémovej expozícii.

##### *Distribúcia*

Kinetické parametre opisujúce rozloženie ipratrópia boli vypočítané z plazmatických koncentrácií po i. v. podaní. Bol pozorovaný rýchly dvojfázový pokles plazmatických koncentrácií. Zdanlivý distribučný objem v stabilizovanom stave ( $V_{dss}$ ) je približne 176 l ( $\approx 2,4$  l/kg). Liečivo sa minimálne (menej ako 20 %) viaže na plazmatické bielkoviny. Predklinické štúdie na potkanoch a psoch ukázali, že kvartérny amín ipratrópiu neprestupuje hematoencefalickou bariérou.

Väzba hlavných metabolitov v moči na muskarínové receptory je zanedbateľná a metabolity možno považovať za neúčinné.

#### Biotransformácia

Po intravenóznom podaní sa približne 60 % dávky metabolizuje oxidáciou najmä v pečeni.

#### Eliminácia

Polčas koncovej vylučovacej fázy je približne 1,6 hodiny. Celkový klírens ipratrópia je 2,3 l/min a renálny klírens je 0,9 l/min. V štúdiu vylučovania v rovnovážnom stave bola kumulovaná renálna exkrécia (6 dní) s liečivom súvisiacej rádioaktivity (vrátane materskej látky a všetkých metabolitov) 9,3 % po perorálnom podaní a 3,2 % po inhalácii. Celková izotopom značená látka vylúčená stolicou bola 88,5 % po perorálnom podaní a 69,4 % po inhalácii.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Štúdie toxicity jedinej dávky

V štúdiách toxicity jedinej dávky s kombináciou ipratrópium-bromid a fenoterólium-bromid v pomere 1 : 2,5 (ipratrópium-bromid : fenoterólium-bromid) pri myšiach a potkanoch po perorálnom, intravenóznom a inhalačnom podaní odhalili nízku hladinu akútnej toxicity. Pri porovnaní jednotlivých zložiek sa hodnoty LD<sub>50</sub> kombinácie pripísali viac zložke ipratrópium-bromidu než fenoterólium-bromidu bez náznaku potenciácie.

#### Štúdie toxicity opakovaných dávok

Štúdie toxicity opakovaných dávok s kombináciou ipratrópium-bromid a fenoterólium-bromid boli vykonané na potkanoch (perorálne, inhalačne) a psoch (intravenózne, inhalačne) počas 13 týždňov. Boli pozorované len menšie toxické účinky pri koncentráciách niekoľko stonásobne vyšších, ako sú odporúčané dávky pre ľudí. V najväčšej terapeutickej skupine 4-týždňovej intravenózne štúdie na psoch (84 µg/kg/deň) sa len pri jednom zvierati vyskytli jazvy na myokarde ľavej komory. 13-týždňová štúdia perorálneho podávania pri potkanoch a 13-týždňová štúdia inhalačného podávania pri psoch nepreukázali žiadne toxikologické zmeny navyše, v porovnaní s jednotlivými zložkami.

V kombinácii neboli žiadne náznaky vzájomnej potenciácie jednotlivých zložiek. Všetky pozorované nežiaduce účinky sú dobre známe pri fenoterólium-bromide a ipratrópium-bromide.

#### Reprodukčná toxicita

Po inhalačnom podaní kombinácie ipratrópium-bromidu a fenoterólium-bromidu potkanom a králikom sa neobjavili žiadne teratogénne účinky. Takisto sa neobjavili žiadne teratogénne účinky po podaní ipratrópium-bromidu a po inhalačnom podaní fenoterólium-bromidu. Po perorálnom podávaní dávok > 25 mg/kg/deň (králiky) a > 38,5 mg/kg/deň (myši) indukoval fenoterólium-bromid zvýšenie výskytu malformácií.

Pozorované malformácie sú považované za efekt triedy beta-agonistov. Pri perorálnych dávkach ipratrópium-bromidu do 90 mg/kg/deň a fenoterólium-bromidu do 40 mg/kg/deň nedošlo k zhoršeniu fertility potkanov.

#### Genotoxicita

Štúdie zamerané na genotoxicitu kombinácie neboli vykonané. V skúškach *in vitro* a *in vivo* sa však ukázalo, že ani fenoterólium-bromid, ani ipratrópium-bromid nemajú mutagénny potenciál.

#### Karcinogenita

Štúdie karcinogenity neboli s kombináciou vykonané. V dlhodobých štúdiách na psoch a potkanoch, ani v štúdiách karcinogenity na myšiach a potkanoch, neboli preukázané tumorigénne a karcinogénne účinky ipratrópium-bromidu.

S fenoterólium-bromidom boli vykonané štúdie karcinogenity po perorálnom (myši 18 mesiacov, potkany 24 mesiacov) a inhalačnom podaní (potkany 24 mesiacov). Po perorálnom podávaní dávok 25 mg/kg/deň sa objavil zvýšený výskyt leiomyómu maternice s variabilnou mitotickou aktivitou pri myšiach a mezovariálneho leiomyómu pri potkanoch. Tieto nálezy sa môžu považovať za účinok v dôsledku lokálneho vplyvu beta-adrenergických látok na bunky hladkého svalstva maternice myši a potkanov. S ohľadom na súčasnú úroveň poznania sa tieto výsledky nedajú uplatniť u ľudí. Všetky

ostatné zistené neoplazmy boli považované za bežné typy novotvarov spontánne vznikajúcich v týchto kmeňoch a nepreukázali biologickú súvislosť zvýšenia výskytu vo vzťahu k liečbe fenoterólium-bromidom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

norflurán  
kyselina citrónová  
čistená voda  
bezvodý etanol.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.  
Chráňte pred priamym slnečným svetlom, vysokou teplotou a mrazom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Kovová nádobka s dávkovacím ventilom, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

*Veľkosť balenia:* 10 ml/200 dávok

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0121/83-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13.05.1983  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26.04.2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

September 2022