

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Berodual 0,25 mg/ml + 0,5 mg/ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml (= 20 kapek) roztoku k rozprašování obsahuje ipratropii bromidum 0,25 mg (jako ipratropii bromidum monohydricum 0,26 mg) a fenoteroli hydrobromidum 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml (= 20 kapek) roztoku k rozprašování obsahuje 0,1 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Berodual je bronchodilatační přípravek určený k prevenci a léčbě příznaků chronické bronchiální obstrukce spojené s reverzibilním zúžením dýchacích cest, jako je bronchiální astma, a zejména k prevenci a léčbě chronické bronchitidy s emfyzémem či bez něj. U pacientů s bronchiálním astmatem nebo u pacientů s CHOPN, která reaguje na léčbu kortikosteroidními přípravky, je třeba uvažovat i o současné aplikaci protizánětlivé léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba by měla být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, např. v nemocnici. Domácí léčba může být doporučena u pacientů, kdy nízká dávka rychle působícího beta-agonisty, jako je bronchodilatační přípravek Berodual N roztok k inhalaci v tlakovém obalu, nepřináší dostatečnou úlevu a po konzultaci se zkušeným lékařem. Tato léčba může být také doporučena u pacientů, kteří potřebují inhalaci pomocí nebulizátoru z jiných důvodů, např. potíže se zacházením s tlakovou nádobkou nebo požadavek vyšší dávky u zkušených pacientů.

Léčba roztokem k rozprašování by měla být vždy zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Dávka by měla být přizpůsobena individuálním požadavkům a upravena podle závažnosti akutního záchvatu. Léčba by měla být ukončena po dosažení dostatečné úlevy.

Je doporučeno následující dávkování:

Dospělí (včetně starších pacientů) a dospívající nad 12 let věku:

Akutní záchvaty dušnosti (bronchospasmus):

V závislosti na závažnosti akutního záchvatu dušnosti podávané dávky kolísají mezi 0,261 mg ipratropium-bromidu/0,500 mg fenoterol-hydrobromidu (1 ml = 20 kapek) a 0,6525 mg ipratropium-bromidu/1,250 mg fenoterol-hydrobromidu (2,5 ml = 50 kapek).

Ve výjimečných zvláště závažných případech mohou být podány dávky až 1,044 mg

ipratropium-bromidu/2,000 mg fenoterol-hydrobromidu (4 ml = 80 kapek).

Děti 6–12 let:

Akutní astmatické záchvaty:

V závislosti na závažnosti akutního záchvatu podávané dávky kolísají mezi 0,1305 mg ipratropium-bromidu/0,250 mg fenoterol-hydrobromidu (0,5 ml = 10 kapek) a 0,522 mg ipratropium-bromidu/1,000 mg fenoterol-hydrobromidu (2 ml = 40 kapek).

Děti do 6 let věku (méně než 22 kg tělesné hmotnosti):

Vzhledem k tomu, že o podávání v této věkové skupině existují pouze omezené informace, lze podávat následující doporučené dávky pouze za lékařského dohledu:

Asi 0,0261 mg ipratropium-bromidu a 0,050 mg fenoterol-hydrobromidu (0,1 ml = 2 kapky) na 1 kg tělesné hmotnosti až maximálně 0,5 ml roztoku (10 kapek).

Roztok k rozprašování je určen pouze pro inhalaci vhodným nebulizačním zařízením a nesmí být užíván perorálně.

Pokud je to nutné, lze dávky podávat opakovaně po nejméně 4 hodinách.

Dávkování může být závislé na způsobu inhalace a kvalitě nebulizace.

Doba inhalace se může ovlivnit objemem naředěného roztoku.

Instrukce na ředění a přípravu tohoto léčivého přípravku před jeho použitím jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Berodual je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na fenoterol-hydrobromid, látky podobné atropinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Berodual je také kontraindikován u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií a tachyarytmií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Po podání přípravku Berodual se mohou vyskytnout tzv. časné reakce hypersenzitivity, o čemž svědčí vzácné případy kopřivky, angioedému, vyrážky, bronchospazmu, orofaryngeálního edému a anafylaxe.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako u jiných inhalačních léků může také Berodual vést k paradoxnímu bronchospazmu, který může být život ohrožující. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospazmu, léčba přípravkem Berodual by měla být okamžitě přerušena a nahrazena jinou léčbou.

Oční komplikace

Přípravek Berodual musí být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s dispozicí ke vzniku glaukomu s úzkým úhlem.

Při vniknutí aerosolové formy ipratropium-bromidu samotného nebo v kombinaci s beta₂-agonisty do očí jsou ojediněle zmiňovány oční komplikace (mydriáza, zvýšení nitroočního tlaku, glaukom s úzkým úhlem, bolestivost očí).

Bolestivost očí, oční diskomfort, rozostřené vidění, vizuální haló nebo duhové vidění spojené se zčervenáním očí, které je způsobeno městnáním ve spojivkách, a otok rohovky, mohou být příznaky akutního glaukomu s úzkým úhlem. Objeví-li se jakákoliv kombinace uvedených příznaků, je nutno zahájit léčbu kapkami s miotickým účinkem a vyhledat pomoc odborného lékaře.

Pacienti musí být poučeni o správném podání přípravku Berodual. Je třeba dbát na to, aby se produkt nedostal do očí.

Nebulizovaný roztok je doporučeno podávat prostřednictvím náustku. Pokud není k dispozici náustek, používá se nebulizační maska, která musí řádně přiléhat. Pacienti s dispozicí ke vzniku glaukomu musí být řádně upozorněni na nutnost ochrany očí.

Systémové účinky

V následujících případech může být Berodual podáván pouze po pečlivém zvážení terapeutického prospěchu a rizika, zvláště jsou-li podávány vyšší dávky než doporučené: nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, nedávný infarkt myokardu, těžké organické srdeční a cévní onemocnění, hypertyreóza, feochromocytom nebo podezření na obstrukci močového ústrojí (např. hyperplazie prostaty nebo obstrukce hrdla močového měchýře).

Kardiovaskulární účinky

Kardiovaskulární účinky se mohou vyskytovat u sympatomimetik, včetně přípravku Berodual. Existují důkazy z post-marketingových dat a publikované literatury o vzácných výskytech ischemie myokardu spojené s β -agonisty. Pacienti se závažným srdečním onemocněním (např. ischemickou chorobou srdeční, arytmií nebo závažným srdečním selháním), kteří užívají Berodual, musí být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví bolest na hrudi nebo jiné symptomy zhoršení srdečního onemocnění. Musí se dávat pozor na hodnocení takových příznaků jako je dyspnoe a bolest na hrudi, protože mohou být respiračního nebo kardiálního původu.

Hypokalémie

Podávání beta₂-agonistů může mít za následek závažnou hypokalemii (viz také bod 4.9).

Poruchy gastrointestinální motility

Pacienti s cystickou fibrózou jsou náchylnější k poruchám gastrointestinální motility.

Dyspnoe

Při akutní a rychle se zhoršující dyspnoe musí být okamžitě vyhledána lékařská pomoc.

Dlouhodobé podávání:

- U pacientů s bronchiálním astmatem a mírnou formou CHOPN je upřednostňováno příležitostné podávání podle potřeby (při projevu příznaků) oproti pravidelnému podávání přípravku.
- U pacientů s bronchiálním astmatem a u pacientů s CHOPN, která reaguje na kortikosteroidní přípravky, je třeba zvážit současné podávání protizánětlivých přípravků (nebo zvýšení jejich dávek) k dosažení kontroly zánětu v dýchacích cestách a k zábraně zhoršení klinického stavu.

Pravidelné užívání zvyšujících se dávek beta₂-agonistů, jako je Berodual, může znamenat snížení kontroly nad průběhem onemocnění. Pokud se bronchiální obstrukce zhoršuje, je nevhodné a případně riskantní, po delší dobu podávat vyšší než doporučené dávky přípravků obsahujících beta₂-agonisty jako Berodual. V takovém případě je vhodné přehodnotit léčebný plán a zejména zvážit, zda je protizánětlivá léčba inhalačními kortikosteroidními přípravky dostatečná. Takto je možno předejít případným stavům ohrožujícím život pacienta.

Současné použití s jinými sympatomimetickými bronchodilatátory

Další bronchodilatancia s účinkem beta₂-agonistů mohou být současně s přípravkem Berodual podávána jen pod lékařským dohledem (viz bod 4.5).

Varování před zneužitím jako doping

Použití přípravku Berodual může vést, vzhledem k obsahu fenoterolu, k pozitivním nálezům, pokud je přípravek podán sportovcům např. pro zvýšení atletického výkonu (doping).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg benzalkonium-chloridu v 1 ml roztoku.

Benzalkonium-chlorid může způsobit sípání nebo dýchací obtíže. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků je u pacientů s astmatem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Chronické podávání přípravku Berodual spolu s jinými anticholinergik nebylo studováno. Proto se nedoporučuje.

Ostatní beta-agonisté, anticholinergika a xantinové deriváty (např. theofylin), mohou bronchodilatační účinek přípravku Berodual zvyšovat. Při současném podávání jiných beta-agonistů, systémově působících anticholinergik a xantinových derivátů (např. theofylin), mohou být nežádoucí účinky zvýrazněny.

K potenciálně závažnému oslabení bronchodilatačního účinku může dojít při současném podávání beta-blokátorů.

Hypokalemie vyvolaná podáním beta₂-agonistů může být zhoršena současným podáváním xantinových derivátů, kortikosteroidů a diuretik. Zvýšená opatrnost je třeba zejména u pacientů s těžkou obstrukcí dýchacích cest.

Hypokalemie může zvyšovat riziko srdečních arytmí u pacientů léčených digoxinem. Účinek hypokalemie na srdeční rytmus může být navíc zvýšen současnou hypoxií. V uvedených situacích je doporučeno pravidelné monitorování hladiny draslíku v séru.

Účinek beta₂-agonistů může být zvýšen u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy nebo tricyklickými antidepresivy, proto je v těchto případech nutná zvýšená opatrnost.

Inhalace celkových anestetik na bázi halogenovaných uhlovodíků, jako jsou halothan, trichlorethylen a enfluran, může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků beta-agonistů na kardiovaskulární systém.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky neklinických hodnocení spolu se zkušenostmi získanými při léčbě pacientů neprokázaly škodlivé účinky fenoterolu nebo ipratropia v těhotenství. Je však doporučena obvyklá opatrnost při podávání přípravků v těhotenství, zejména v prvním trimestru.

Je třeba vzít v úvahu, že fenoterol inhibuje děložní kontrakce.

Použití beta₂-agonistů na konci těhotenství nebo ve vysokých dávkách může vést ke vzniku nežádoucích účinků u novorozence dítěte (třes, tachykardie, kolísání glykémie, hypokalémie).

Kojení

Neklinické studie ukázaly, že fenoterol-hydrobromid je vylučován do mateřského mléka. Není známo, je-li do mateřského mléka vylučováno také ipratropium. Avšak je nepravděpodobné, že by hladina ipratropia dosáhla u kojenců významné úrovně, zejména při inhalačním podávání. Nicméně by měl být přípravek Berodual podáván kojícím ženám s opatrností.

Fertilita

Klinické údaje vztahující se k plodnosti nejsou ke kombinaci těchto léčivých látek ani k jednotlivým látkám k dispozici. Neklinické studie prováděné s jednotlivými léčivými látkami ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid neprokázaly nežádoucí účinky na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku Berodual na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti musí být poučeni, že se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako závrať, třes, poruchy akomodace, mydriáza a rozostřené vidění během léčby přípravkem Berodual. Proto je nutná při řízení auta nebo obsluze strojů opatrnost. V případě výskytu výše uvedených nežádoucích účinků by se pacienti měli řízení vozidel nebo obsluhy strojů vyvarovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Mnohé z uvedených nežádoucích účinků patří k vlastnostem anticholinergik a beta-adrenergik. Tak jako při každé inhalační terapii, také u přípravku Berodual se mohou objevit příznaky lokálního podráždění.

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly kašel, sucho v ústech, bolesti hlavy, třes, faryngitida, nauzea, závrať, dysfonie, tachykardie, palpitace, zvracení, zvýšení systolického tlaku krve, nervozita.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během používání přípravku Berodual v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita*, anafylaktické reakce*

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: Hypokalemie*

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Nervozita

Vzácné: Agitovanost, duševní poruchy

Poruchy nervového systému

Méně časté: Bolest hlavy, závratě, třes

Není známo: Hyperaktivita

Poruchy oka

Vzácné: Glaukom*, zvýšení nitroočního tlaku*, poruchy akomodace* (zaostřování), rozšířené zornice*, rozmazané vidění*, bolest očí*, edém rohovky*, překrvení spojivek*, vizuální haló*

Srdeční poruchy

Méně časté: Tachykardie, zvýšený srdeční tep, palpitace

Vzácné: Arytmie, atriální fibrilace, supraventrikulární tachykardie*, ischemie myokardu*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Kašel

Méně časté: Faryngitida, dysfonie

Vzácné: Podráždění hrdla, bronchospasmus, faryngeální edém, laryngospasmus*, paradoxní bronchospasmus*, sucho v krku*

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Sucho v ústech, pocit na zvracení, zvracení

Vzácné: Stomatitida, zánět jazyka, poruchy motility střev, průjem, zácpa*, otok úst*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: Kožní vyrážka, kopřivka, svědění, angioedém*, hyperhidróza (nadměrné pocení)*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: Myalgie, svalové křeče, svalová slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Retence moči

Vyšetření:

Méně časté: Zvýšení systolického krevního tlaku

Vzácné: Snížení diastolického krevního tlaku

*Nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích. Odhad je založen na horní hranici jeho intervalu spolehlivosti 95 %, počítáno od celkového počtu léčených pacientů v souladu s obecnými zásadami EU SmPC ($3 / 4968 = 0,00060$, který se týká "vzácné").

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předpokládá se, že příznaky předávkování budou primárně způsobeny složkou fenoterol.

Tyto příznaky odpovídají příznakům nadměrné stimulace beta-agonisty, nejvýznamnější je tachykardie, palpitace, tremor, hypertenze, hypotenze, rozšíření tlakové amplitudy, anginózní bolesti, arytmie a návaly. Při aplikaci fenoterolu v dávkách vyšších než jsou dávky terapeutické, doporučené pro schválené indikace přípravku Berodual, byla pozorována metabolická acidóza.

Po předávkování fenoterolem se může objevit hypokalémie. Je nutno monitorovat sérové hladiny draslíku.

Příznaky z předávkování ipratropium-bromidem (sucho v ústech, poruchy oční akomodace) jsou mírné, protože systémová dostupnost inhalovaného ipratropia je velmi nízká.

Terapie

Léčba přípravkem Berodual by měla být přerušena a zváženo monitorování elektrolytů a acidobazické rovnováhy.

Může být potřeba podávání sedativ a v závažných případech intenzivní léčba. Vhodnými antidoty jsou beta-blokátory, přednostně beta₁-selektivní. Nicméně je třeba vzít v úvahu možné zhoršení bronchiální obstrukce a u pacientů postižených astmatem či CHOPN musí být jejich dávka pečlivě upravena kvůli riziku vzniku těžkého bronchospazmu, který může být fatální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: adrenergika v kombinaci s anticholinergiky na obstrukční poruchy dýchacích cest; ATC kód: R03AL01

Berodual obsahuje dvě léčivé bronchodilatační látky - ipratropium-bromid s anticholinergním účinkem a fenoterol-hydrobromid s účinkem beta-agonistů.

Ipratropium-bromid je kvartérní amoniová sloučenina s anticholinergními (parasymptolytickými) vlastnostmi. Z neklinických studií lze soudit, že inhibuje vagem zprostředkované reflexy tím, že antagonizuje účinek acetylcholinu - transmiteru, který je uvolňován vagovým nervem. Anticholinergní látky zabraňují zvýšení nitrobuňkové koncentrace Ca²⁺, ke kterému dochází po interakci acetylcholinu s muskarinovým receptorem hladké svaloviny bronchů. Uvolnění Ca²⁺ je zprostředkováno sekundárním přenašečem, který se skládá z IP3 (inositol-trifosfát) a DAG (diacylglycerol).

Bronchodilatace po inhalaci ipratropium-bromidu je primárně lokálním, místně specifickým a nikoliv systémovým účinkem.

Výsledky neklinických a klinických studií neprokázaly žádné škodlivé účinky ipratropium-bromidu na slizniční sekreci v dýchacích cestách, mukociliární clearance nebo výměnu plynů.

Fenoterol-hydrobromid je přímo působící beta-agonista, v terapeutických dávkách selektivně stimuluje beta₂-receptory. Při vyšší dávce stimuluje též beta₁-receptory. Stimulace beta₂-receptorů aktivuje adenylcyklázu přes stimulační protein G_s. Zvýšení nitrobuněčné koncentrace cAMP aktivuje proteinkinázu A, která fosforyluje řadu cílových proteinů v buňkách hladké svaloviny. Následně pak dochází k fosforylaci myosinkinázy, inhibici fosfoinositidové hydrolýzy a otevření kalcium aktivovaných draslíkových kanálů s vysokou vodivostí.

Fenoterol-hydrobromid relaxuje bronchiální a vaskulární hladkou svalovinu a chrání ji proti bronchokonstrikčním podnětům jako je histamin, metacholin, studený vzduch a alergeny (časná odpověď). Po akutním podání přípravku je inhibováno uvolňování bronchokonstrikčních látek a mediátorů zánětu žírnými buňkami. Po aplikaci vyšších dávek fenoterolu (0,6 mg) bylo popsáno zvýšení mukociliární aktivity.

Vyšší plazmatické koncentrace, které jsou častěji dosahovány po perorálním nebo spíše nitrožilním podání, mohou inhibovat motilitu dělohy. Při vyšších dávkách byly rovněž popsány metabolické účinky jako lipolýza, glykogenolýza, hyperglykemie a hypokalemie, která je způsobena zvýšeným vychytáváním draslíkových iontů kosterními svaly. Účinek beta-agonistů na srdeční sval (zvýšená srdeční frekvence a kontraktilita) je způsoben účinkem fenoterolu na cévy, stimulací srdečních beta₂-receptorů, a při vyšší než terapeutické dávce i stimulací beta₁-receptorů. Jako u jiných beta-agonistů bylo hlášeno prodloužení intervalu QT (zvýšení hodnoty QTc). U fenoterolu inhalovaného prostřednictvím inhalátoru s odměřeným dávkováním se jednalo o jednotlivé případy, které byly pozorovány v dávkách vyšších než doporučených. Systémová expozice by však po podání nebulizátorů (ampule s jednotlivou dávkou roztoku pro inhalaci) mohla být vyšší než u dávek doporučených k aplikaci inhalátorem. Klinická významnost nebyla stanovena. Třes patří mezi častější nežádoucí účinky beta-agonistů. Na rozdíl od účinků beta-agonistů na hladkou svalovinu bronchů se na účinky na kosterní svalovinu vyvíjí tolerance.

Současné podávání dvou léčivých látek v přípravku dilatuje bronchy působením na farmakologicky odlišná místa účinku. Obě léčivé látky se navzájem doplňují ve spazmolytickém účinku na bronchiální svalovinu a představují tak přípravek s rozsáhlým terapeutickým využitím při léčbě bronchopulmonálních onemocnění, provázených konstrikcí dýchacích cest. Komplementární účinek obou léčivých látek způsobuje, že k dosažení efektu postačuje malá koncentrace beta-agonisty, což usnadňuje individuální úpravu dávky a minimalizaci nežádoucích účinků.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s astmatem a s CHOPN bylo zjištěno, že účinnost přípravku Berodual odpovídá dvojnásobné dávce fenoterolu, podávaného bez ipratropium-bromidu, a to při lepší toleranci ve studiích, sledujících odpověď na kumulativní dávku. Ve studiích s průkazným počtem pacientů s astmatem a s CHOPN byla zjištěna vyšší účinnost přípravku Berodual ve srovnání s účinky jednotlivých složek tohoto přípravku.

Při akutní bronchokonstrikci nastupuje účinek přípravku Berodual krátce po podání, a je proto vhodným přípravkem k léčení akutních záchvatů bronchospazmu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutický účinek kombinace ipratropium-bromid s fenoterol-hydrobromidem je dán jeho lokálním působením v dýchacích cestách. Farmakodynamika bronchodilatace proto nemá vztah k farmakokinetice léčivých složek přípravku.

10 – 39 % dávky po inhalačním podání je obvykle uloženo v plicích, v závislosti na složení přípravku, inhalační technice a inhalačním zařízení, zatímco zbytek podané dávky zůstane v náustku, ústech a horní části dýchacích cest (orofaryngu). Stejná část dávky je uložena v dýchacích cestách po inhalaci

odměřených dávek aerosolu s HFA náplní. Část dávky uložené v plicích dosáhne oběhu rychle (během několika minut). Množství účinné látky uložené v orofaryngu je pomalu polknuto a prochází zažívacím traktem. Proto je systémová expozice funkcí jak perorální, tak plicní biologické dostupnosti.

Nejsou k dispozici důkazy, jež by ukazovaly rozdílnou farmakokinetiku léčivých látek přípravku při podávání obou složek jednotlivě nebo v kombinaci.

Fenoterol-hydrobromid

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je nízká (přibližně 1,5 %). Absolutní biologická dostupnost fenoterolu po inhalaci je 18,7 % u zdravých jedinců a 7 - 11 % u pacientů s astmatem.

Distribuce

Po intravenózním podání je zdánlivý distribuční objem fenoterolu v rovnovážném stavu (V_{dss}) přibližně 189 litrů (~2,7 litru/kg). Přibližně 40 % léčivé látky je vázáno na plazmatické proteiny. V neklinických studiích s potkany se zjistilo, že fenoterol a jeho metabolity nepronikají hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

U člověka je fenoterol významně metabolizován konjugací na glukuronidy a sulfáty. Po perorálním podání je metabolizován převážně sulfatací.

Eliminace

Kinetické parametry popisující dispozici fenoterolu byly vypočítány z plazmatických koncentrací po intravenózním podání. Po intravenózním podání lze koncentrace v plazmě v průběhu času popsat tříkompartimentovým modelem, podle něhož trvá terminální poločas přibližně 3 hodiny. Celková clearance fenoterolu je 1,8 l/min a renální clearance je 0,27 l/min.

V bilanční studii exkrece tvořilo kumulativní renální vylučování (za 2 dny) radioaktivně značené látky (včetně mateřské sloučeniny a všech metabolitů) 65 % dávky po intravenózním podání, celkové množství radioaktivně značeného přípravku vyloučeného stolicí představovalo 14,8 % dávky. Po perorálním podání tvořilo celkové množství radioaktivně značeného přípravku vyloučeného močí přibližně 39 % dávky a přibližně 40,2 % dávky představovalo celkové množství radioaktivně značené látky vyloučené stolicí po 48 hodinách.

Ipratropium-bromid

Absorpce

Kumulativní renální exkrece (0 - 24 hod) ipratropia (jako mateřské sloučeniny) je přibližně 46 % intravenózně podané dávky, což je pod 1 % perorálně podané dávky a přibližně 3 - 13 % inhalované dávky u přípravku Berodual N, roztok k inhalaci v tlakovém obalu. Na základě těchto údajů je celková systémová biologická dostupnost ipratropium-bromidu po perorálních dávkách odhadována na 2 % a 7 - 28 % po inhalovaných dávkách. Pokud toto vezmeme v úvahu, spolknutá část dávky ipratropium-bromidu k systémové expozici významně nepřispívá.

Distribuce

Kinetické parametry popisující dispozici ipratropium-bromidu byly vypočítány z plazmatických koncentrací po intravenózním podání. Byl pozorován rychlý dvoufázový pokles koncentrací v plazmě. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{dss}) je přibližně 176 litrů (~2,4 litru/kg). Léčivá látka se minimálně (méně než 20 %) váže na plazmatické proteiny. V preklinických studiích s potkany a psy se zjistilo, že kvartérní amoniová sůl ipratropia neproniká hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Po nitrožilním podání se přibližně 60 % dávky metabolizuje, pravděpodobně z větší části oxidací v játrech. Afinita hlavních metabolitů na muskarinový receptor je zanedbatelná, a proto jsou považovány za neúčinné.

Eliminace

Poločas terminální eliminační fáze je přibližně 1,6 hodiny. Celková clearance je přibližně 2,3 l/min a renální clearance 0,9 l/min.

V bilanční studii exkrece tvořilo kumulativní renální vylučování (za 6 dní) radioaktivně značené látky (včetně mateřské sloučeniny a všech metabolitů) 72,1 % po intravenózním podání, 9,3 % po perorálním podání a 3,2 % po inhalačním podání. Celkové množství radioaktivně značeného přípravku vyloučeného stolicí bylo 6,3 % po intravenózním podání, 88,5 % po perorálním podání a 69,4 % po inhalačním podání.

Radioaktivně značený ipratropium-bromid je po intravenózním podání vylučován především ledvinami. Poločas eliminace radioaktivně značeného přípravku (mateřské sloučeniny a všech jejích metabolitů) je 3,6 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxicita po jedné dávce

Studie toxicity po podání jednotlivé dávky kombinace ipratropium-bromidu a fenoterol-bromidu v poměru 1/2,5 (ipratropium-bromid/fenoterol-bromid) u myši a potkanů po perorálním, nitrožilním a inhalačním podání zjistily nízkou úroveň akutní toxicity. Ve srovnání s individuálními komponentami byly hodnoty LD₅₀ pro kombinaci určovány více komponentou ipratropium-bromid než fenoterol-hydrobromid, a to bez jakýchkoliv známek potenciace.

Toxicita po opakované dávce

Studie toxicity s opakovaným podáváním kombinace ipratropium-bromidu a fenoterol-hydrobromidu byly provedeny u potkanů (perorální, inhalační) a psů (nitrožilní, inhalační) s délkou trvání až 13 týdnů. Byly pozorovány jen menší toxické účinky při koncentracích až několik setkrát vyšších, než jaké jsou doporučovány u člověka. Byly pozorovány jizvy v myokardu levé komory pouze u jediného zvířete ze skupiny s nejvyšší dávkou (84 mcg /kg/den) při čtyřtýdenní nitrožilní studii u psů. 13týdenní perorální studie u potkanů a 13týdenní inhalační studie u psů neprokázaly žádné toxikologické změny přesahující ty, které odpovídaly individuálním léčivým látkám.

Nedošlo k žádným známkám potenciace u kombinace ve srovnání s individuálními komponentami. Všechny pozorované nežádoucí účinky jsou u fenoterol-hydrobromidu a ipratropium-bromidu dobře známy.

Reprodukční toxicita

Po inhalačním podání kombinace ipratropium-bromidu a fenoterol-hydrobromidu se u potkanů a králíků neobjevily žádné teratogenní účinky. Žádné teratogenní efekty nebyly pozorovány také po ipratropium-bromidu a po inhalačním podání fenoterol-hydrobromidu. Po perorálním podávání při dávkách > 25 mg/kg/den (u králíků) a > 38,5 mg/kg/ den (u myši) vedl fenoterol-hydrobromid ke zvýšení frekvence malformací.

Pozorované malformace jsou považovány za účinek celé třídy beta-agonistů. Fertilita nebyla narušena u potkanů v perorálních dávkách až do 90 mg/kg/den ipratropium-bromidu, a do 40 mg/kg/den fenoterol-hydrobromidu.

Genotoxicita

Studie genotoxicity pro kombinaci nebyly provedeny. *In vitro* a *in vivo* testy nezjistily mutagenní potenciál ani u fenoterol-hydrobromidu ani u ipratropium-bromidu.

Kancerogenita

Studie kancerogenity pro kombinaci nebyly provedeny. Nebyly prokázány žádné tumorigenní nebo kancerogenní účinky v dlouhodobých studiích u psů a potkanů nebo ve studiích kancerogenity u myši a potkanů s ipratropium-bromidem. U fenoterol-hydrobromidu byly provedeny studie kancerogenity po perorálním (u myši 18 měsíců, u potkanů 24 měsíců) a inhalačním podání (u potkanů 24 měsíců). V perorálních dávkách 25 mg/kg/den byl pozorován u myši zvýšený výskyt děložních leiomyomů s proměnlivou mitotickou aktivitou a u potkanů mesovariální leiomyomy. Tyto nálezy jsou známy jako účinky, jejichž příčinou je místní působení beta-adrenergických přípravků na buňky hladké svaloviny dělohy myši a potkanů. Při zvážení současné úrovně výzkumu nelze tyto výsledky aplikovat na člověka. Veškeré jiné zjištěné nádory byly považovány za běžné druhy

nádorů, které se spontánně objevují u použitých kmenů zvířat a nevykazovaly biologicky významně zvýšený výskyt vyplývající z léčby fenoterol-hydrobromidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

benzalkonium-chlorid
dihydrát dinatrium-edetátu
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková 35 % - k úpravě pH
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 6 měsíců

6.4 Uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla s kapací vložkou a šroubovacím plastovým uzávěrem, krabička.

Velikost balení: 20, 40 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučenou dávku je nutno naředit fyziologickým roztokem do konečného objemu 3 - 4 ml, poté nebulizovat a inhalovat až do dosažení dostatečné úlevy.

Berodual, roztok k rozprašování, nesmí být ředěn destilovanou vodou.

Roztok musí být vždy čerstvě připraven před každým podáním; nespotřebované zbytky roztoku je nutno znehodnotit.

Naředěný roztok musí být inhalován ihned po přípravě.

Doba inhalace se může ovlivnit objemem naředěného roztoku.

Berodual, roztok k rozprašování, je možno podávat prostřednictvím řady běžně dostupných nebulizačních zařízení. Dávka léčivého přípravku, která se dostane do plic, závisí na použitém nebulizačním zařízení a může se lišit v závislosti na účinnosti zařízení.

Pokud je k dispozici rozvod kyslíku, je nejvhodnější roztok aplikovat při průtoku kyslíku 6 – 8 litrů za minutu.

Pacient se musí řídit návodem od výrobce nebulizačního zařízení pro správné používání tohoto zařízení, jeho údržbu a čištění.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/144/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. 2. 1995/22.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2020