

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vetuno 0,02 mg/0,05 mg/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky: ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid

1 odměřená dávka (vstřík) obsahuje:

21 µg monohydrátu ipratropium-bromidu, což odpovídá 20 µg ipratropium-bromidu a 50 µg fenoterol-hydrobromidu.

Podaná dávka monohydrátu ipratropium-bromidu je 16 µg, což odpovídá 20 µg odměřené dávky.

Podaná dávka fenoterol-hydrobromidu je 40 µg, což odpovídá 50 µg odměřené dávky.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 odměřená dávka (střík) obsahuje 13,72 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu

200 dávek

Čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světlehnědý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

K prevenci a léčbě dušnosti u chronických obstrukčních onemocnění dýchacích cest: bronchiální astma alergické a nealergické (endogenní) příčiny, námahové astma a chronická obstrukční bronchitida s emfyzémem a bez něj.

K přípravě („otevření plic“) a podpoře aerosolové terapie kortikosteroidy, sekreolytiky/mukolytiky, solankami, kyselinou chromoglykanovou (DSCG) a antibiotiky.

Poznámka:

Pokud je nutná dlouhodobá léčba, měla by být vždy podávána souběžná protizánětlivá terapie.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování závisí na druhu a závažnosti onemocnění. Není-li lékařem předepsáno jinak, je doporučeno následující dávkování pro dospělé a děti starší 6 let:

- Pro **akutní léčbu** náhlých bronchiálních spasmů a záchvatů dušnosti se inhaluje jednorázová dávka 100 µg fenoterol-hydrobromidu a 40 µg ipratropium-bromidu (2 vstříky). Při akutním záchvatu dušnosti může ve většině případů poskytnout rychlou úlevu od dýchacích potíží pouze jedna dávka.

Pokud se dušnost znatelně nezlepší 5 minut po inhalaci prvních 1 nebo 2 vstřících, lze podat další 1 nebo 2 vstříky.

Pokud se záchvat nepodaří zvládnout čtyřmi vstříky, je pravděpodobně nutné podání dalších vstříků. V takových případech je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

- Pokud je nezbytná **dlouhodobá léčba** přípravkem obsahujícím ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid, dávka je 1–2 vstříky na každou aplikaci, 3–4krát denně. U astmatu by se tento léčivý přípravek měl používat pouze podle potřeby.  
Doba a dávka každé jednotlivé aplikace by měly být dále zvoleny na základě symptomů. Interval mezi jednotlivými inhalacemi by měl být alespoň 3 hodiny. Celková denní dávka nemá překročit 12 vstříků, protože při vyšší dávce nelze obecně očekávat žádný další terapeutický přínos, ale může se zvýšit pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků.
- Pro **cílenou prevenci** námahového astmatu nebo předvídatelného kontaktu s alergenem se inhalují 2 vstříky, pokud možno 10–15 minut předem.

#### Způsob použití

Pacienti mají být poučeni, že správný způsob použití inhalátoru s odměřenou dávkou je předpokladem úspěšné léčby. Způsob podání a/nebo návod k použití inhalátoru s odměřenou dávkou viz bod 6.6.

Pro řešení specifických potřeb pacientů, například pokud mají potíže se současným stisknutím inhalátoru a nádechem, lze přípravek Vetuno použít s inhalačním nástavcem AeroChamber Plus.

### **4.3 Kontraindikace**

Vetuno je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivé látky fenoterol-hydrobromid a/nebo ipratropium-bromid, látky podobné atropinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienty je nutné upozornit, že při nástupu akutní, rychle se zhoršující dušnosti je nutné okamžitě vyhledat lékaře.

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

U pacientů s:

- nedostatečně kompenzovaným diabetes mellitus
- nedávno prodělaným infarktem myokardu,
- myokarditidou,
- závažným organickým kardiovaskulárním onemocněním (zejména pokud je přítomna tachykardie),
- hypertyreózou,
- feochromocytomem

Tento léčivý přípravek má být používán pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika, zejména pokud je překročeno doporučené dávkování.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky se mohou vyskytovat u sympatomimetik, včetně ipratropium-bromidu a fenoterol-hydrobromidu. Existují důkazy z post-marketingových dat a publikované literatury o vzácných výskytech ischemie myokardu spojené s  $\beta$ -agonisty. Pacienti se závažným srdečním onemocněním (např.

ischemickou chorobou srdeční, arytmií nebo závažným srdečním selháním), kteří užívají roztok k inhalaci s ipratropium-bromidem a fenoterol-hydrobromidem, 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.

Stejně jako u jiných anticholinergik by měl být tento léčivý přípravek používán pouze s opatrností u pacientů s:

- predispozicí ke glaukomu s úzkým úhlem,
- již existující obstrukcí dolních močových cest (např. hyperplazie prostaty nebo obstrukce krčku močového měchýře),
- poruchou funkce ledvin,
- poruchou funkce jater.

Existují ojedinělá hlášení o očních komplikacích (tj. mydriáza, zvýšený nitrooční tlak, glaukom s úzkým úhlem a bolest očí), pokud se nebulizovaný ipratropium-bromid, samotný nebo v kombinaci s adrenergním beta2-agonistou, dostane do kontaktu s očima.

**Upozornění:** Pacienti musí být poučeni o správném používání tohoto léčivého přípravku. Je třeba dbát na to, aby se přípravek nedostal do očí. Příznaky akutního glaukomu s úzkým úhlem mohou být:

- bolest nebo diskomfort v oku,
- rozmazané vidění,
- vizuální halo,
- chromatopsie,
- zarudnutí očí způsobené konjunktivální kongescí a edémem rohovky.

Pokud se objeví jeden nebo více z těchto příznaků, měl by pacient okamžitě navštívit oftalmologa, aby mohla být zahájena léčba miotickými očními kapkami.

Zejména u pacientů s cystickou fibrózou se mohou poruchy motility gastrointestinálního traktu vyskytovat častěji během léčby inhalačními anticholinergiky.

#### Dlouhodobé podávání:

- U pacientů s bronchiálním astmatem by tento léčivý přípravek měl být používán pouze pokud je to nezbytně nutné. U pacientů s mírnou formou CHOPN je upřednostňováno příležitostné podávání (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 zabránění zhoršení klinického stavu.

U pacientů s bronchiálním astmatem může užívání zvyšujících se dávek beta<sub>2</sub>-agonistů k léčbě bronchiální obstrukce, jako jsou ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid, znamenat snížení kontroly nad průběhem onemocnění.

Pokud se bronchiální obstrukce zhoršuje, je nevhodné a případně riskantní podávat po delší dobu vyšší než doporučené dávky přípravků obsahujících beta<sub>2</sub>-agonisty. V takovém případě je vhodné přehodnotit terapeutický plán pacienta a zejména zvážit potřebu protizánětlivé léčby inhalačními kortikosteroidními přípravky – musí se upravit dávka stávající protizánětlivé léčby nebo dodatečně podávání jiných léčivých přípravků. Takto je možno předejít případným stavům ohrožujícím život pacienta.

Jsou k dispozici informace o zvýšeném riziku vzniku závažných komplikací, včetně úmrtí, pokud bylo bronchiální astma léčeno inhalačními beta<sub>2</sub>-agonisty po delší dobu ve vysokých a nadměrných dávkách a protizánětlivá terapie nebyla dostatečná. Kauzální souvislosti dosud nebyly dostatečně objasněny. Zdá se však, že rozhodující roli hraje nedostatečná protizánětlivá terapie.

Další bronchodilatancia s účinkem beta<sub>2</sub>-agonistů mohou být současně s přípravkem Vetuno podávána jen pod lékařským dohledem (viz bod 4.5).

Podávání vysokých dávek beta<sub>2</sub>-agonistů může mít za následek závažnou hypokalemii (viz také bod 4.9). Pokud jsou základní hodnoty draslíku nízké, je nutné hladinu draslíku sledovat.

Hladina cukru v krvi se může zvýšit. U diabetu mellitu je proto nutné hladinu cukru v krvi sledovat.

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

#### Pomocné látky

Vetuno obsahuje přibližně 13,72 mg bezvodého alkoholu (ethanolu) v jedné odměřené dávce.

Množství tohoto přípravku v jednom vstřiku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nebude mít žádné znatelné účinky.

#### Informace pro sportovce

Použití přípravku Vetuno může vést k pozitivním nálezům při dopingových kontrolách.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Dlouhodobé současné podávání ipratropium-bromidu a fenoterol-hydrobromidu spolu s jinými anticholinergiky nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Účinek inhalátoru obsahujícího ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid může být během léčby ovlivněn současným podáváním s následujícími léčivými látkami nebo skupinami léčiv.

- Zesílení účinku, včetně zvýšeného rizika nežádoucích účinků:
  - jiné beta-adrenergní látky (všechny cesty podání),
  - jiná anticholinergika (všechny cesty podání),
  - deriváty xanthinu (jako je theofylin),
  - protizánětlivé látky (kortikosteroidy),
  - inhibitory monoaminoxidázy,
  - tricyklická antidepresiva,
  - anestezie halogenovanými uhlovodíky (např. halothan, trichlorethylen a enfluran). Tyto látky mohou zesílit účinky zejména na kardiovaskulární systém.
- Zeslabení účinku:
  - současné podávání beta-receptorových blokátorů.

#### • Další možné interakce:

Hypokalemie vyvolaná podáním beta<sub>2</sub>-agonistů může být zhoršena současným podáváním xantinových derivátů, glukokortikoidů a diuretik. Zvýšená opatrnost je nutná zejména u pacientů s těžkou obstrukcí dýchacích cest.

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

Riziko akutního glaukomového záchvatu (viz bod 4.4) se zvyšuje, pokud se nebulizovaný ipratropium-bromid, samotný nebo v kombinaci s beta<sub>2</sub>-agonistou, dostane do očí.

### **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.

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

Použití beta<sub>2</sub>-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 tento přípravek měl být podáván kojícím ženám s opatrností.

#### Fertilita

Klinické údaje vztahující se k plodnosti nejsou ke kombinaci ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid 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 Vetuno 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 tímto přípravkem, a 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**

Stejně jako všechny léčivé přípravky mohou mít ipratropium-bromid a fenoterol-hydrobromid nežádoucí účinky.

#### a) Obecný popis

Mnoho z uvedených nežádoucích účinků patří k vlastnostem anticholinergik a beta-adrenergik.

#### b) Tabulka nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky vycházejí z údajů z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle výskytu za použití následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ );

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ );

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ );

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

| Třída orgánových systémů     | Nežádoucí reakce                         | Četnost      |
|------------------------------|--|--------------|
| Poruchy imunitního systému   | anafylaktické reakce*                    | Vzácné       |
|                              | hypersenzitivita*                        |              |
| Poruchy metabolismu a výživy | hypokalemie*                             | Vzácné       |
|                              | zvýšená hladina krevního cukru           | Velmi vzácné |
| Psychiatrické poruchy        | nervozita                                | Méně časté   |
|                              | agitovanost                              | Vzácné       |
|                              | psychické změny (nebo psychické poruchy) |              |

|   |  |            |
|---|--|------------|
| Poruchy nervového systému                           | bolest hlavy                             | Méně časté |
|   | závratě                                  |            |
|   | třes                                     |            |
|   | hyperaktivita                            | Není známo |
| Poruchy oka   | glaukom*                                 | Vzácné     |
|   | zvýšení nitroočního tlaku*               |            |
|   | poruchy akomodace*<br>(zaostřování)      |            |
|   | rozšířené zornice*                       |            |
|   | rozmazané vidění*                        |            |
|   | bolest očí*                              |            |
|   | edém rohovky*                            |            |
|   | překrvení spojivek*                      |            |
| vizuální haló*                                      |  |            |
| Srdeční poruchy                                     | tachykardie,                             | Méně časté |
|   | palpitace                                | Vzácné     |
|   | arytmie                                  |            |
|   | atriální fibrilace                       |            |
|   | supraventrikulární<br>tachykardie*       |            |
| ischemie myokardu*                                  |  |            |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | kašel                                    | Časté      |
|   | faryngitida                              | Méně časté |
|   | dysfonie                                 |            |
|   | bronchospasmus                           | Vzácné     |
|   | podráždění hrdla a hltanu                |            |
|   | faryngeální edém                         |            |
|   | laryngospasmus*                          |            |
|   | paradoxní<br>bronchospasmus*             |            |
| sucho v hrdle*                                      |  |            |
| Gastrointestinální poruchy                          | zvracení                                 | Méně časté |
|   | pocit na zvracení                        | Vzácné     |
|   | sucho v ústech                           |            |
|   | stomatitida                              |            |
|   | zánět jazyka                             |            |
|   | poruchy gastrointestinální<br>motility** |            |
|   | průjem                                   |            |
|   | zácpa*                                   |            |
|   | otok úst*                                |            |
|   | pálení žáhy                              |            |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | kožní vyrážka                            |            |
|   | kopřivka                                 |            |
|   | svědění                                  |            |
|   | angioedém*                               |            |
|   | petechie                                 |            |
|   | hyperhidróza*                            |            |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | svalová slabost                          | Vzácné     |
|   | svalové křeče                            |            |
|   | bolest svalů                             |            |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | retence moči                             | Vzácné     |
| Vyšetření   | zvýšení systolického krevního tlaku      | Méně časté |
|   | snížení diastolického krevního           |            |

|  |                 |        |
|--|-----------------|--------|
|  | tlaku           | Vzácné |
|  | trombocytopenie |        |

\*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 pokyny EU SmPC ( $3 / 4968 = 0,00060$  odpovídá "vzácné").

\*\* Zejména u pacientů s cystickou fibrózou se mohou poruchy motility gastrointestinálního traktu vyskytovat častěji během léčby inhalačními anticholinergiky (jako jsou ty, které jsou obsaženy v tomto léčivém přípravku).

#### c) Informace o častých nežádoucích účincích

Stejně jako u jakékoli inhalační terapie se i u tohoto léčivého přípravku mohou objevit příznaky lokálního podráždění. V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: kašel, sucho v ústech, bolest hlavy, třes, faryngitida, nevolnost, závratě, dysfonie, tachykardie, palpitace, zvracení, zvýšení systolického krevního tlaku a nervozita.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

### a) Příznaky intoxikace

V závislosti na stupni předávkování se mohou vyskytnout následující známé nežádoucí účinky beta<sub>2</sub>-adrenergických látek:

zarudnutí obličeje, točení hlavy, bolest hlavy, tachykardie, palpitace, arytmie, hypotenze včetně šoku, zvýšení krevního tlaku, neklid, bolest na hrudi, agitovanost, případně extrasystoly a prudký třes, zejména prstů, ale i celého těla.

Může se objevit hyperglykémie.

Zejména po perorální intoxikaci se mohou objevit gastrointestinální potíže včetně nevolnosti a zvracení. Metabolická acidóza a hypokalemie byly pozorovány při použití fenoterolu v dávkách vyšších, než je doporučeno pro schválené indikace tohoto léčivého přípravku.

Příznaky předávkování ipratropium-bromidem (např. sucho v ústech, poruchy zraku) jsou mírné, protože systémová dostupnost inhalovaného ipratropium-bromidu je velmi nízká.

### b) Léčba intoxikace

Léčba tímto léčivým přípravkem by měla být ukončena. Je třeba zvážit sledování acidobazické rovnováhy a elektrolytů.

Podávání sedativ a trankvilizérů. V závažných případech je indikována léčba na jednotce intenzivní péče. Účinky fenoterolu lze antagonistovat beta-receptorovými blokátory (nejlépe beta<sub>1</sub> selektivními). 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, včetně trojkombinací s kortikosteroidy; ATC kód: R03AL01

Vetuno 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 - transmitteru, který je uvolňován vagovým nervem.

Anticholinergní látky zabraňují zvýšení nitrobuňkové koncentrace  $Ca^{2+}$ , ke kterému dochází po interakci acetylcholinu s muskarinovým receptorem hladké svaloviny bronchů. Uvolnění  $Ca^{2+}$  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  $\beta_2$ -receptory. Při vyšší dávce stimuluje též  $\beta_1$ -receptory. Stimulace  $\beta_2$ -receptorů aktivuje adenylcyklázu přes stimulační protein  $G_s$ . Zvýšení nitrobuňkové 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 podání přípravku je inhibováno uvolňování bronchokonstrikčních látek a mediátorů zánětu žírnými buňkami. Po aplikaci vyšších dávek fenoterolu (0,6 mg) bylo popsáno zvýšení mukociliární clearance.

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: lipolýza, glykogenolýza, hyperglykemie a hypokalemie, která je způsobena zvýšeným vychytáváním draslíkových iontů kosterními svaly. Účinek beta-agonistů na srdeční sval, jako např. zvýšená srdeční frekvence a kontraktilita, je způsoben účinkem fenoterolu na cévy, stimulací srdečních  $\beta_2$ -receptorů, a při vyšší než terapeutické dávce i stimulací  $\beta_1$ -receptorů. Jako u jiných beta-agonistů bylo hlášeno prodloužení intervalu QT. 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 s odměřenou dávkou. 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 spasmolytickém 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.

## 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 inhalátorem s odměřenou dávkou. V klinických studiích bylo pozorováno, že zejména po inhalaci vodného roztoku pomocí inhalátoru RespiMat je ukládání v plicích více než 2krát vyšší než při použití inhalátoru s odměřenou dávkou. Ukládání v orofaryngu se odpovídajícím způsobem snižuje a je při použití inhalátoru RespiMat významně nižší než při použití inhalátoru s odměřenou dávkou. Část dávky uložené v plicích prochází do krevního 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 i 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***

Pozitá část léčivé látky se převážně metabolizuje na sulfátové konjugáty. 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.

Po intravenózním podání se procentuální zastoupení volného nebo konjugovaného fenoterolu v kumulativní 24hodinové moči blíží 15 %, respektive 27 % podané dávky. Po inhalačním použití přípravku s ipratropium-bromidem a fenoterol-hydrobromidem se přibližně 1 % inhalované dávky vyloučí jako volný fenoterol v 24hodinové moči. Na základě těchto údajů se celková systémová biologická dostupnost inhalovaných dávek fenoterol-hydrobromidu odhaduje na 7 %.

Kinetické parametry popisující dispozici fenoterolu byly vypočteny z plazmatických koncentrací po intravenózním podání. Po intravenózním podání lze koncentrace v plazmě v průběhu času popsat pomocí tříkompartimentového modelu, přičemž terminální poločas trvá přibližně 3 hodiny. V tomto tříkompartimentovém modelu je zdánlivý distribuční objem fenoterolu v rovnovážném stavu (VD<sub>ss</sub>) 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. 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***

Kumulativní renální exkrece (0 - 24 hod) ipratropia (jako mateřské sloučeniny) je přibližně 46 % intravenózně podané dávky, pod 1 % perorálně podané dávky a přibližně 3 - 13 % inhalované dávky u přípravku s inhalátorem s odměřenou dávkou s ipratropium-bromidem a fenoterol-hydrobromidem. 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.

Kinetické parametry popisující dispozici ipratropium-bromidu byly vypočítány z plazmatických koncentrací po intravenózním podání, kde byl pozorován rychlý dvoufázový pokles koncentrací v plazmě. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu (VD<sub>ss</sub>) 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. Poločas terminální eliminační fáze je přibližně 1,6 hodiny. Celková clearance je přibližně 2,3 l/min a renální clearance 0,9 l/min.

Po nitrožilním podání se přibližně 60 % dávky metabolizuje, pravděpodobně z větší části oxidací v játrech.

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. Afinita hlavních metabolitů na muskarinový receptor je zanedbatelná, a proto jsou považovány za neúčinné.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 LD<sub>50</sub> pro kombinaci určovány více komponentou ipratropium-bromid než fenoterol-hydrobromid, a to bez jakýchkoliv známek potenciace.

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 µg/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.

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.

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

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 známé jako účinky, jejichž příčinou je místní působení beta-adrenergních 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**

Norfluran  
Kyselina citronová (E 330)  
Bezvodý ethanol  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Nádobka obsahuje tlakovou kapalinu: Přípravek je nutno chránit před přímým slunečním světlem, teplotami nad 50 °C a mrazem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Inhalátor obsahuje stlačený inhalační roztok v nádobce z nerezové oceli uzavřené dávkovacím ventilem s bílým, neprůhledným plastovým aktuátorem s červeným plastovým krytem proti prachu.

Jedno balení obsahuje 200 odměřených dávek.

Velikosti balení:

Přípravek je zabalen v papírové krabičce, která obsahuje:

1 nádobku x 200 dávek  
3 nádobky x 200 dávek.

Nemocniční balení:

10 nádobek x 200 dávek  
200 nádobek x 200 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Správná manipulace s inhalátorem s odměřenou dávkou je pro úspěch léčby zásadní. Pacienti musí být poučeni o správném používání přípravku Vetuno.

Během inhalace se má nádobka držet směrem nahoru a náustek dolů, bez ohledu na polohu, ve které se inhalace provádí. Pokud je to možné, má se inhalátor používat vsedě nebo ve stoje.

*Před prvním použitím* odstraňte ochranný kryt a *dvakrát aktivujte* inhalátor s odměřenou dávkou.

Před *každým* použitím dodržujte následující postup:

1. Odstraňte ochranný kryt.
2. Zhluboka vydechněte.
3. Inhalátor vezměte do ruky, náustek pevně sevřete rty. Nádobku je třeba držet směrem nahoru a náustek směrem dolů.
4. Zhluboka se nadechněte a na začátku tohoto nádechu stiskněte rázně dávkovací ventil, který uvolní jednu odměřenou dávku. Zadržte dech na několik sekund, vyjměte náustek z úst a vydechněte.
5. Po použití nasadte zpět ochranný kryt.

#### Poznámka:

Pokud nebyl inhalátor s odměřenou dávkou používán déle jak 3 dny, má být před opětovným použitím jednou aktivován. Je třeba dbát na to, aby se inhalační roztok nedostal do očí.

Použití u dětí má probíhat pouze podle pokynů lékaře a pod dohledem dospělé osoby.

#### Další informace:

Kovová tlaková nádoba je neprůhledná, nelze tedy zjistit, kdy je prázdná. Přípravek obsahuje 200 dávek (vstříků) léku. V případě použití uvedeného počtu dávek, může kovová tlaková nádoba stále ještě obsahovat určité množství tekutiny. Je však nutno užít nové balení přípravku, abyste si mohl(a) být jistý(á), že při každém použití dostáváte správné množství léku.

Přibližnou hladinu obsahu v inhalátoru lze zkontrolovat následovně:

- Zatřepejte nádobkou, abyste zjistili, zda stále obsahuje tekutinu.
- Vyjměte aerosolovou nádobku z náustku a vložte ji do nádoby naplněné vodou. Poloha aerosolové nádoby poskytne přibližný údaj o hladině obsahu.

**Čištění náustku** provádějte nejméně jednou týdně. Je důležité udržovat náustek v čistotě, aby nedošlo k poruše funkce spreje ucpaním nečistotami.

Při čištění nejprve sejměte ochranný kryt a vyjměte kovovou tlakovou nádobku z inhalátoru. Proplachujte teplou vodou náustek tak dlouho, dokud nejsou viditelné žádné zbytky léčiva a/nebo nečistoty.

Po vyčištění náustek vytřepejte a nechte volně uschnout na vzduchu. **Při sušení nepoužívejte teplo.** Jakmile náustek vyschne, složte ochranný kryt a kovovou tlakovou nádobku opět dohromady.

Náustek byl vyroben pouze pro použití s přípravkem Vetuno. Náustek proto nesmí být používán s jinými inhalátory s odměřenou dávkou. Přípravek Vetuno nesmí být používán s jiným náustkem, než který je dodáván spolu s přípravkem.

Tlaková nádoba se nesmí otvírat násilím.

Pokud se přípravek používá s nástavcem AeroChamber Plus, je třeba dodržovat následující pokyny pro manipulaci:

- 1 – Sejměte kryty z inhalátoru a z náustku nástavce. Inhalátor ihned protřepejte.
- 2 – Vložte inhalátor do zadní části nástavce. Vložte náustek do úst a sevřete ho rty, abyste zajistili dobré utěsnění.
- 3 – Vydechněte a poté na začátku pomalého nádechu jednou stiskněte inhalátor. Pomalu a zhluboka se nadechněte přes nástavec, dokud se plně nenadechnete. Zadržte dech na 5–10 sekund a poté vydechněte. Nebo vydechněte a na začátku pomalého nádechu jednou stiskněte inhalátor a poté dýchejte přes nástavec 2-3 nádechy, přičemž rty zůstávají pevně sevřené kolem náustku.

**Inhalátor AeroChamber Plus** čistěte alespoň jednou týdně.

Pro čištění nejprve odstraňte zadní část. Chcete-li oddělit přední část, otočte nástavcem. Poté namočte jednotlivé části na 15 minut do mírného roztoku tekutého saponátu na nádobí a vlažné čisté vody. Jemně protřepejte. Opláchněte jednotlivé části čistou vodou. Nakonec vytřepejte přebytečnou vodu a nechte uschnout na vzduchu ve svislé poloze. Před opětovnou montáží se ujistěte, že jsou součásti suché.

#### Likvidace

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/079/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

18. 12. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2025