

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Berotec N 100, 10 ml, aerozol inhalacyjny roztwór

Sprawdzono
pod względem merytorycznym

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów bromowodorku fenoterolu (*Fenoteroli hydrobromidum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie napadom duszności wywołanej skurczem oskrzeli w astmie wysiłkowej, objawom nocnym astmy oskrzelowej oraz przed przewidywanym kontaktem ze znanym alergenem.

Leczenie duszności wywołanej skurczem oskrzeli w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, takich jak astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) reagującą na steroidy, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne.

Leczenie skojarzone – przed podaniem innych leków w aerozolu takich, jak glikokortykosteroidy, kromoglikan dwusodowy, antybiotyki, środki upłynniające wydzielinę drzewa oskrzelowego. Wcześniejsze podanie preparatu Berotec N 100 ułatwia głębsze dotarcie stosowanych leków i zwiększa ich skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Berotec N 100 jest preparatem podawanym wziewnie.

Dorośli:

Od 1 do 2 wziewów (dawek) jednorazowo, 1 do 3 razy na dobę, maksymalnie do 8 wziewów w ciągu doby.

Jeżeli ostry atak astmy oskrzelowej nie ustąpił po dwóch wziewach preparatu, należy bezzwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej.

Dzieci:

U dzieci aerozol dozowany Berotec N 100 należy stosować jedynie na zlecenie lekarza i pod kontrolą osoby dorosłej.

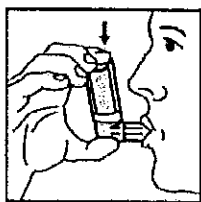
U dzieci w wieku 6-12 lat podaje się zwykle 1 wziew 1 do 3 razy na dobę.

Instrukcja dotycząca stosowania.

Właściwe stosowanie aerozolu dozowanego ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii. Przed pierwszym użyciem należy wstrząsnąć pojemnikiem i dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący.

Podczas każdego użycia preparatu należy postępować następująco.

1. Zdjąć kapturek ochronny.
2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymając pojemnik z aerozolem dozowanym w pozycji jak na rys. 1 zacisnąć wargi na ustniku. Strzałka i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.



Rys. 1

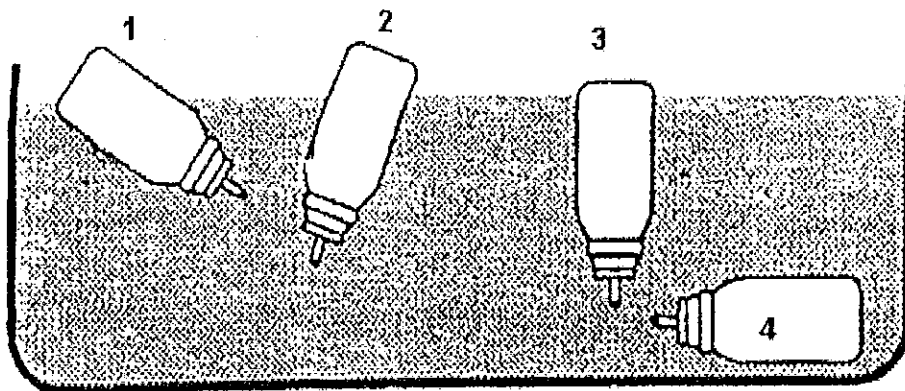
4. Wykonać wdech tak głęboko, jak to tylko możliwe, równocześnie naciskając dno pojemnika, co spowoduje uwolnienie jednej dawki preparatu. Wstrzymać oddech na kilka sekund, a następnie wyjąć ustnik z ust i wykonać wydech.
5. Po użyciu ponownie założyć kapturek ochronny.
6. Jeśli nie używa się aerozolu dozowanego przez okres 3 dni, należy wstępnie jednorazowo nacisnąć zawór dozujący. Ustnik należy przemywać ciepłą wodą z dodatkiem mydła lub detergentu, a następnie starannie wypłukać w czystej wodzie.

Pojemnik nie jest przezroczysty, dlatego nie można zobaczyć, czy został opróżniony. Nowy pojemnik zawiera 200 dawek. Po wykorzystaniu 200 dawek, pojemnik może zawierać jeszcze niewielką ilość zawiesiny, jednak należy go wymienić, gdyż dalsze stosowanie nie zapewnia dostarczenia właściwej dawki preparatu.

Zawartość pojemnika można sprawdzić w poniższy sposób:

Zdjąć część z plastikowym ustnikiem i włożyć pojemnik do naczynia z wodą.

Zawartość pojemnika można oszacować obserwując jego pozycję w wodzie.



- 1- pusty
- 2- napełniony w 1/4
- 3- napełniony w 1/2
- 4- napełniony w 3/4 lub więcej

Cisnieniowe inhalatory dozujące należy chronić przed mechanicznym uszkodzeniem i działaniem temperatury powyżej 50°C.

Uwaga!

Plastikowy ustnik zaprojektowano specjalnie do użytku z aerozolem dozowanym Berotec N 100 i nie należy nigdy wykorzystywać go z jakimkolwiek innym aerozolem dozowanym.

4.3 Przeciwwskazania

Preparat Berotec N 100 jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na bromowoderek fenoterolu lub substancje pomocnicze preparatu,
- z kardiomiopatią przerostową,
- z zaburzeniami rytmu serca z szybką czynnością komór (tachyarytmia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat należy stosować ostrożnie – jedynie na zlecenie i pod kontrolą lekarza w wymienionych poniżej przypadkach:

- cukrzyca z niedostatecznie uregulowanym stężeniem glukozy we krwi
- świeży zawał serca
- ciężkie organiczne zaburzenia czynności serca i naczyń
- nadczynność tarczycy
- guz chromochłonny nadnerczy.

W przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności (trudności w oddychaniu) należy bezzwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej.

Jeśli preparat jest stosowany długotrwale, podawanie leku „na żądanie” (w momencie wystąpienia objawów) może być korzystniejsze, niż jego regularne podawanie. W razie konieczności długotrwałej terapii należy zweryfikować sposób leczenia i rozważyć

możliwość zastosowania odpowiedniej terapii lekami przeciwzapalnymi (np. wziewne glikokortykosteroidy) w celu zapobiegnięcia zagrażającemu życiu postępowi choroby. Leczenie agonistami receptorów beta₂-adrenergicznych (np. Berotec N 100) może prowadzić do potencjalnie niebezpiecznej hipokaliemii. Niedotlenienie może dodatkowo nasilać zaburzenia rytmu serca wywołane hipokaliemią. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej pochodnymi ksantyny, glikokortykosteroidami, lekami moczopędnymi. W takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu we krwi.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki pobudzające receptory beta-adrenergiczne, antycholinergiczne i pochodne ksantynowe (np. teofilina) mogą nasilać efekt działania preparatu oraz zwiększać częstość występowania objawów niepożądanych. Równoczesne podawanie leków beta-adrenolitycznych (np. propranolol) może zmniejszyć skuteczność preparatu Berotec N 100.

Należy zachować ostrożność stosując preparat u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy lub trójpierścieniowymi preparatami antydepresyjnymi, ponieważ mogą one nasilać działanie agonistów receptorów beta-adrenergicznych (np. Berotec N 100). Anestetyki wziewne takie, jak: halotan, trójchloroetylen i enfluran mogą zwiększać podatność układu sercowo-naczyniowego na działanie preparatów pobudzających receptory beta-adrenergiczne (np. Berotec N 100).

4.6 Cięża lub laktacja

Należy zachować ostrożność w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Należy pamiętać o hamującym wpływie preparatu Berotec N 100 na czynność skurczową macicy. Preparat może być stosowany w czasie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności. Bromowodorek fenoterolu jest wydzielany do mleka matki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania preparatu Berotec N 100 w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Stosowanie preparatu Berotec N 100 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jednakże w przypadku pojawienia się takich niepożądanych objawów jak zawroty głowy, należy rozważyć zaniechanie wykonywania wyżej wymienionych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Objawy niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania z zastosowaniem poniższego systemu:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Zanurzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: Hypokaliemia (zmiejszone stężenie potasu we krwi)

Zaburzenia psychiczne:

Często: Nerwowość

Niezbyt często: Zmiany psychiczne

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Delikatne drżenia mięśni szkieletowych

Niezbyt często: Bóle i zawroty głowy

Rzadko: Osłabienie

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Przyspieszenie czynności serca, uczucie kołatania serca

Rzadko: Zaburzenia rytmu serca (szczególnie po zastosowaniu większych dawek)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: Kaszel

Niezbyt często: Podrażnienie

Rzadko: Paradoksalny skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: Nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Odczyny skórne, pocenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko: Skurcze mięśni

Badania diagnostyczne:

Rzadko: Obniżenie rozkurczowego i wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego krwi

4.9 Przedawkowanie

Do przewidywanych objawów przedawkowania związanych z nadmierną stymulacją beta-adrenergiczną należą: przyspieszenie czynności serca, uczucie kołatania serca, drżenia mięśniowe, wzrost lub obniżenie ciśnienia tętniczego, zmiany tętna, ból wieńcowy, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie powłok skórnych.

Leczenie: stosowanie leków uspokajających, trankwilizerów, w ciężkich przypadkach – środki podtrzymujące czynności życiowe.

Jako specyficzne antidotum można zastosować preparaty blokujące receptory beta-adrenergiczne, szczególnie działające wybiórczo na receptory β_1 , pamiętając jednak o

możliwości zmniejszenia drożności oskrzeli, zwłaszcza u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne podawane drogą wziewną. Selektywni agoniści receptora β_2 -adrenergicznego.

Kod ATC: R03 AC04

Bromowoderek fenoterolu ma działanie sympatykomimetyczne i w dawkach terapeutycznych selektywnie pobudza receptory β_2 . Do pobudzania receptorów β_1 dochodzi po podaniu wyższych dawek leku. Przyłączenie substancji czynnej do receptorów β_2 aktywuje cyklazę adenylową poprzez stymulację białka G_s . Zwiększenie cyklicznego AMP aktywuje kinazę A która fosforyluje docelowe białko w komórkach mięśni gładkich. W rezultacie prowadzi to do fosforylacji kinazy łańcuchów lekkich miozyny, zahamowania hydrolizy fosfoinozyny i otwarcia kanałów potasowych aktywowanych wapniem. Istnieją dowody na to, że kanały „maxi-K” mogą być aktywowane bezpośrednio przez białko G_s .

Fenoterol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń krwionośnych i zabezpiecza przed czynnikami wywołującymi skurcz oskrzeli takimi jak histamina, metacholina, zimne powietrze i alergen (odpowiedź wczesna). Po podaniu leku zahamowane zostaje uwalnianie czynników kurczących oskrzela i działających prozapalnie czynników z komórek tucznych. Zaobserwowano zwiększenie transportu rzęskowego po podaniu wysokich dawek fenoterolu. Wyższe stężenie leku w surowicy krwi, zwykle po doustnym i dożylnym podaniu preparatu, zmniejsza motorykę pęcherza moczowego. Po podaniu wysokich dawek leku zaobserwowano: lipolizę, glikogenolizę, hiperglikemię i hipokalemię spowodowaną zwiększonym wychwytem potasu przez komórki mięśniowe. Działanie beta-adrenergiczne na mięsień sercowy takie jak zwiększenie jego kurczliwości jest spowodowane działaniem fenoterolu na naczynia krwionośne i receptory β_2 , a w dawkach wyższych niż terapeutyczne - pobudzającym wpływem leku na receptory β_1 . Najczęstszym objawem działania beta-agonistów są drżenia mięśniowe. W przeciwieństwie do wpływu na mięśnie gładkie oskrzeli, działanie ogólne beta-agonistów podlega zmianie z powodu rozwoju tolerancji.

W badaniach klinicznych fenoterol wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu skurczu oskrzeli. Fenoterol chroni przed skurczem oskrzeli spowodowanym ekspozycją na różne czynniki bronchospastyczne takie jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze oraz wczesna odpowiedź na alergen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Terapeutyczny wpływ preparatu Berotec N 100 wiąże się z jego miejscowym działaniem w drogach oddechowych. Farmakodynamika działania rozkurczającego oskrzela wywołwanego przez preparat Berotec N 100 nie wiąże się z farmakokinetyką substancji aktywnych preparatu. Po podaniu wziewnym bromowodorku fenoterolu w chorobach

obturacyjnych dróg oddechowych, działanie bronchodilacyjne pojawia się w ciągu kilku minut i trwa 3-5 godzin.

Po wziewnym podaniu leku, w zależności od sposobu inhalacji, ok. 10-30% substancji aktywnych dociera do dolnych dróg oddechowych, podczas gdy pozostała część leku pozostaje w górnych drogach oddechowych i w jamie ustnej. Z tego też powodu, część leku dociera do układu pokarmowego. Po inhalacji 1 dawki preparatu Berotec N 100, dochodzi do absorpcji 17% dawki. Następuje przemiana substancji czynnej w cyklu dwufazowym, 30% bromowodorku fenoterolu jest szybko wchłaniane z okresem półtrwania 11 minut, zaś 70% jest wchłaniane powoli z okresem półtrwania 120 minut.

Nie ma zależności pomiędzy stężeniem leku w surowicy krwi a krzywą odpowiedzi farmakodynamicznej po podaniu wziewnym. Długie działanie rozkurczające oskrzela po podaniu wziewnym w porównaniu do podania dożylnego nie jest spowodowane stężeniem leku w surowicy krwi. Po podaniu doustnym około 60% bromowodorku fenoterolu ulega wchłonięciu. Procent leku, który uległ wchłonięciu podlega efektowi pierwszego przejścia, co powoduje obniżenie biodostępności leku do ok. 1,5%. Z tego też powodu przypadkowe połknięcie aktywnej substancji praktycznie nie wykazuje żadnego wpływu na stężenie leku po inhalacji.

Eliminacja podanego ogólnie bromowodorku fenoterolu odbywa się zgodnie z modelem trzech kompartmentów z okresami półtrwania: $t_{(1/2)} = 0,42$ minuty, $t_{(1/2)} = 14,3$ minuty i $t_{(1/2)} = 3,2$ godziny. Przemiana metaboliczna bromowodorku fenoterolu u człowieka występuje prawie wyłącznie po przemianie do siarczanu, głównie w ścianie jelit.

W postaci niezmetabolizowanej, bromowodorek fenoterolu przechodzi przez łożysko i dociera do mleka kobiecego.

Nie ma wiarygodnych danych na temat wpływu bromowodorku fenoterolu na metabolizm chorych z cukrzycą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania nad toksycznym działaniem leku zostały przeprowadzone na myszach, szczurach, psach oraz małpach podczas podawania leku drogą doustną, dożylną podskórną oraz wziewną. LD50 przy podaniu doustnym została określona na poziomie 1600-7400 mg/kg masy ciała u dorosłych gryzoni i królików zaś w psów na poziomie 150-433 mg/kg masy ciała. Wartość LD50 przy dożylnym podaniu leku u myszy, szczurów, królików i psów pojawiła się przy dawce 34-81 mg/kg masy ciała. Podczas inhalacji toksyczność była bardzo niska. Do 670 mg/kg masy ciała w zależności od gatunku zwierząt i warunków początkowych badania, nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności.

Badania nad toksycznością powtarzanych dawek leku podawanych drogami: p.o., s.c., i.v., i.p., oraz podczas podania wziewnego u różnych zwierząt: myszy, szczurów i psów trwały przez okres do 78 tygodni. Podsumowując, toksyczność leku u psów, królików, myszy i szczurów zwykle wiązała się z działaniem beta-sympatykomimetycznym (np.: glikogenolizą wątrobową jak i w mięśniach, hipokaliemią, tachykardią). Przy podawaniu wyższych dawek leku obserwowano przerost mięśnia sercowego i/lub jego uszkodzenie u szczurów, myszy i królików podczas podawania różnymi drogami dawki 1 mg/kg masy ciała/dzień, np. u królików po podaniu dożylnym przez okres 4 tygodni. U psów - zwierząt najbardziej wrażliwych na działanie leków beta-adrenergicznych zaobserwowano występowanie

uszkodzenie mięśnia sercowego przy podawaniu dawek od 0,019 mg/kg masy ciała/dzień i więcej.

Wziewne podanie leku małpom nie wykazało bezpośredniego toksycznego działania.

U szczurów i królików nie wykazano teratogennego i embriotoksycznego wpływu leku podczas podania wziewnego. Nie zaobserwowano obniżenia płodności pod wpływem działania bromowodorku fenoterolu.

Podczas podawania drogą doustną leku w dawkach do 40 mg/kg masy ciała/dzień nie odnotowano spadku płodności u samców i samic szczurów. Dzielne dawki do 25 mg/kg masy ciała u królików oraz 38,5 mg/kg masy ciała u myszy nie miały wpływu embriotoksycznego ani teratotoksycznego. U szczurów odnotowano wpływ tokolityczny przy podaniu dawek 3,5 mg/kg masy ciała/dzień, zaś przy dawkach 25 mg/kg masy ciała/dzień wystąpiła nieznacznie zwiększona śmiertelność płodów i/lub osesków.

Ekstremalnie wysokie dawki leki do 300 mg/kg masy ciała/dzień podawane drogą doustną i 20 mg/kg masy ciała/dzień drogą dożylną powodowały zwiększony odsetek malformacji płodów.

Mutagenne działanie fenoterolu nie zostało zaobserwowane w testach in-vitro i in-vivo.

Badania nad kancerogennością leku u myszy (p.o., 10 miesięcy) i szczurów (p.o. oraz wziewnie 24 miesiące) wykazały, że dawka doustna 25 mg/kg masy ciała/dzień bromowodorku fenoterolu zwiększa ryzyko rozwoju leiomyoma z aktywnością mitotyczną pęcherza moczowego u myszy oraz leiomyoma krezki jajnika u szczurów. Jest to spowodowane miejscowym działaniem beta-adrenergicznym na mięśnie gładkie pęcherza moczowego u myszy i szczurów. Biorąc pod uwagę obecny poziom i zaawansowanie badań, niniejsze rezultaty nie mają przełożenia na wpływ leku u ludzi. Wszystkie inne nowotwory znalezione u zwierząt poddanych badaniu były spontaniczne i nie wiązały się ze stosowaniem fenoterolu.

Miejscowa tolerancja leku podczas podania dożylnego oraz okluzyjnego i półokluzyjnego podania przezskórnego u królików oraz podania 0,05% lub 0,1% roztworu leku do worka spojówkowego u królików była dobra.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Bromowodorek fenoterolu
Kwas cytrynowy bezwodny
Etanol bezwodny
1,1,1,2-Tetrafluoroetan (HFA 134a)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml (200 dawek)

metalowy pojemnik aerozolowy z zaworem dozującym i ustnikiem w pudełku tekturowym

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowywania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3764

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.11.1995/07.11.2000/26.10.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 11