

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berotec N 100, 100 mikrogramów/dawkę, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna dawka odmierzona zawiera do 15,597 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

a) Leczenie objawowe ostrych napadów astmy oskrzelowej oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), reagującą na leczenie steroidami, należy brać pod uwagę jednocześnie leczenie przeciwzapalne.

b) Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

a) Leczenie objawowe ostrych napadów astmy oskrzelowej oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych

W większości przypadków 1 dawka aerozolu jest dawką wystarczającą do szybkiego złagodzenia objawów. Jeśli po upływie 5 minut nie uzyskano znaczącej poprawy w oddychaniu, można zastosować dodatkową dawkę, jednak nie więcej niż 8 dawek aerozolu na dobę. Jeżeli napad astmy nie ustąpił po 2 dawkach aerozolu, konieczne może być zastosowanie większej liczby inhalacji. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala (patrz punkt 4.4).

b) Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej

1 – 2 rozpylenia przed wysiłkiem, maksymalnie do 8 dawek aerozolu na dobę.

Dzieci i młodzież

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

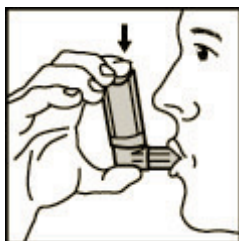
Sposób podawania

Właściwe stosowanie aerozolu inhalacyjnego ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii.

Przed pierwszym użyciem należy dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący pojemnika.

Podczas **każdego** zastosowania produktu należy postępować następująco.

1. Zdjąć nasadkę ochronną.
2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymać pojemnik z aerozolem w pozycji jak na rys. 1, zacisnąć wargi na ustniku. Strzałka na pojemniku i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.



(rys. 1)

4. Wykonać wdech tak głęboki, jak to tylko możliwe, równocześnie naciskając silnie dno pojemnika, co spowoduje uwolnienie jednej odmierzonej dawki produktu leczniczego. Wstrzymać oddech na kilka sekund, a następnie wyjąć ustnik z ust i wykonać wydech.

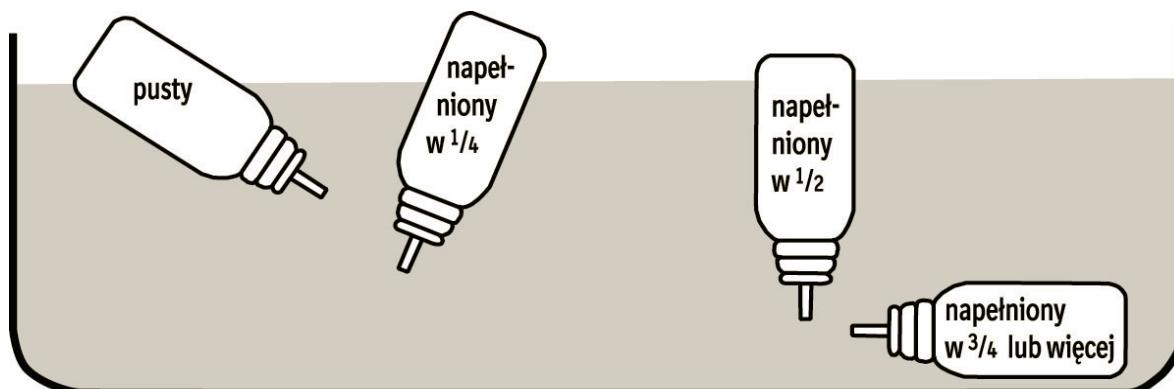
Jeżeli konieczna jest ponowna inhalacja, należy powtórzyć czynności opisane w punktach 2-4.

5. Po użyciu ponownie założyć nasadkę ochronną.
6. Jeśli nie używa się aerozolu przez okres trzech dni, przed ponownym zastosowaniem należy jednorazowo nacisnąć zawór dozujący.

Pojemnik nie jest przezroczysty, dlatego nie można zobaczyć, czy już jest pusty. Nowy pojemnik zawiera **200** dawek. Po ich wykorzystaniu, w pojemniku może nadal znajdować się niewielka ilość roztworu. Należy jednak wymienić pojemnik na nowy, gdyż dalsze jego stosowanie może nie zapewnić dostarczenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego.

Ilość leku w pojemniku można sprawdzić w następujący sposób:

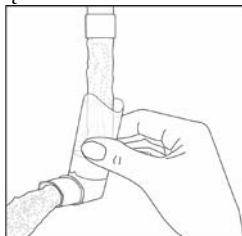
Zdjąć z pojemnika plastikowy ustnik i włożyć pojemnik do naczynia z wodą. Zawartość pojemnika można oszacować obserwując jego pozycję w wodzie (patrz rys. 2).



(rys. 2)

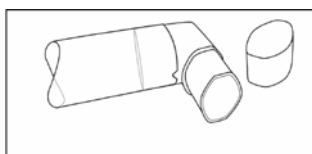
Inhalator należy myć przynajmniej raz w tygodniu. Ważne jest, aby utrzymywać w czystości ustnik inhalatora, aby mieć pewność, że lek nie odkłada się na ściankach ustnika i nie zablokuje on inhalatora.

Aby umyć inhalator, należy najpierw zdjąć nasadkę ochronną i wyjąć pojemnik z lekiem z inhalatora. Przepłukać inhalator ciepłą wodą aż do momentu usunięcia wszystkich widocznych zanieczyszczeń.



(rys. 3)

Po umyciu wytrząsnąć inhalator i pozostawić na powietrzu do wyschnięcia. **Nie używać** żadnych systemów suszących. Kiedy ustnik inhalatora jest suchy, należy z powrotem umieścić w inhalatorze pojemnik z lekiem i nasadkę ochronną.



(rys. 4)

UWAGA:

Plastikowy ustnik zaprojektowano specjalnie do użytku z aerozolem inhalacyjnym Berotec N 100, by zapewnić dostarczanie zawsze odpowiedniej dawki produktu leczniczego. Ustnika nigdy nie wolno wykorzystywać z jakimkolwiek innym aerozolem inhalacyjnym i odwrotnie, Berotec N 100 aerozol inhalacyjny nie może być stosowany z ustnikami innymi niż dołączony do produktu.

Pojemnik znajduje się pod ciśnieniem i pod żadnym pozorem nie należy używać siły przy jego otwieraniu ani wystawiać go na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

4.3 Przeciwwskazania

Berotec N 100 jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na fenoterolu bromowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- kardiomiopatią przerostową zawężającą.
- tachyarytmią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W wymienionych poniżej schorzeniach, produkt leczniczy Berotec N 100, szczególnie, gdy jest stosowany w największych zalecanych dawkach, może być stosowany jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu korzyści i ryzyka:

- niedostatecznie kontrolowana cukrzyca,
- ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie schorzenia serca lub naczyń,
- nadczynność tarczycy,
- guz chromochłonny nadnerczy.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po podaniu produktu Berotec N 100 może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli mogący stanowić zagrożenie dla życia. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Berotec N 100 i zastosować inne leczenie.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Sympatykomimetyki, w tym Berotec N 100, mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Dane uzyskane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu, jak również dane literaturowe wskazują na występowanie rzadkich przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego, związanego ze stosowaniem beta-agonistów. Pacjentów z ciężką chorobą serca (np. niedokrwioną chorobą serca, arytmia lub ciężką niewydolnością serca), którzy otrzymują produkt Berotec N 100, należy poinformować, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli odczuwają ból w klatce piersiowej lub inne objawy świadczące o zaostrzeniu choroby serca. Należy zwrócić uwagę na takie objawy, jak duszność i ból w klatce piersiowej, ponieważ mogą być one wynikiem choroby układu oddechowego lub serca.

Hipokaliemia

Stosowanie beta₂-agonistów może wywoływać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z ciężką astmą, ponieważ efekt ten może się nasilić podczas równoczesnego leczenia pochodnymi ksantyny, glikokortykosteroidami i lekami moczopędnymi. Niedotlenienie może dodatkowo nasilać niekorzystny wpływ zmniejszonego stężenia potasu na rytm serca. Hipokaliemia może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych preparatami digoksyny. W takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Ostra, postępująca duszność

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania długotrwałego:

- Podawanie produktu doraźnie jest bardziej wskazane niż jego regularne stosowanie.
- Przed włączeniem do terapii leków przeciwzapalnych lub zwiększeniem ich dawki (np. kortykosteroidów wziewnych) w celu opanowania stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i zapobiegania uszkodzeniu płuc w długim okresie, należy ocenić stan pacjenta.

W przypadku pogarszającej się drożności oskrzeli jest niewskazane i potencjalnie szkodliwe zwiększanie dawek produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora beta₂ (np. produktu Berotec N 100) powyżej dawek zalecanych i w dłuższym okresie. Regularne stosowanie coraz większych dawek produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora beta₂ (np. produktu Berotec N 100), w celu kontroli objawów pogarszającej się drożności oskrzeli, może wskazywać na pogorszenie kontroli nad przebiegiem choroby. W takim przypadku należy ponownie ocenić plan leczenia pacjenta, a w szczególności odpowiednio dostosowaną terapię przeciwzapalną, aby zapobiec zagrażającemu życiu zaostrzeniu objawów choroby.

Jednoczesne stosowanie z sympatykomimetycznymi i przeciwcholinergicznymi lekami rozszerzającymi oskrzela

Inne sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela mogą być stosowane z produktem Berotec N 100 wyłącznie pod kontrolą lekarza (patrz punkt 4.5). Leki przeciwcholinergiczne rozszerzające oskrzela mogą być stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Berotec N 100.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych i innych badań diagnostycznych

Stosowanie produktu Berotec N 100 może prowadzić do dodatnich wyników na obecność fenoterolu w testach na nadużywanie substancji, np. w celu zwiększenia wydolności u sportowców (doping).

Produkt Berotec N 100 zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki beta-adrenergiczne, przeciwocholinergiczne i pochodne ksantyny (np. teofilina) mogą nasilać działanie fenoterolu. Równoczesne podawanie innych beta-mimetyków, ogólnie działających leków przeciwocholinergicznych, pochodnych ksantyny może zwiększać działania niepożądane.

Hipokaliemia wywołana stosowaniem beta₂-agonistów może ulec nasileniu podczas równoczesnego leczenia pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami i lekami moczopędnymi. Należy to brać pod uwagę, szczególnie u pacjentów z ciężkim pogorszeniem drożności dróg oddechowych.

Równoczesne podawanie beta-adrenolityków może wywołać potencjalnie niebezpieczne osłabienie działania rozszerzającego oskrzela.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą nasilać działanie agonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Inhalacja halogenowych środków do znieczulenia ogólnego, takich jak: halotan, trójchloroetylen i enfluran, może nasilać działanie beta-agonistów na układ sercowo-naczyniowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane niekliniczne i dostępne badania kliniczne nie dostarczyły dowodów niekorzystnego oddziaływania produktu Berotec N 100 w okresie ciąży. Jednak należy zachować zwykle stosowane środki ostrożności dotyczące stosowania leków w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

Należy wziąć pod uwagę fakt, że fenoterol hamuje czynność skurczową macicy.

Karmienie piersią

Badania niekliniczne wykazały, że fenoterol przenika do mleka. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu w okresie karmienia piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Berotec N 100 u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dla fenoterolu dotyczących płodności. Badania przedkliniczne z zastosowaniem fenoterolu nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak pacjentów należy poinformować, że w badaniach klinicznych zgłaszano objawy, takie jak zawroty głowy. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy lek podawany drogą wziewną, Berotec N 100 może wywoływać miejscowe podrażnienie.

Częstość występowania zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Badania diagnostyczne:

Nieznana: obniżenie rozkurczowego i wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego krwi

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: arytmia

Nieznana: niedokrwienie mięśnia sercowego, tachykardia, kołatanie serca

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: drżenie

Nieznana: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel

Niezbyt często: paradoksalny skurcz oskrzeli

Nieznana: podrażnienie gardła

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: świąd

Nieznana: nadmierne pocenie się, reakcje skórne, takie jak: wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nieznana: skurcze mięśni, ból mięśni, osłabienie mięśni

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: hipokaliemia, w tym ciężka hipokaliemia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: pobudzenie

Nieznana: nerwowość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 492 13 01, fax: + 48 22 492 13 09; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Spodziewane objawy przedawkowania związane są z nadmiernym pobudzeniem beta-adrenergicznym, najważniejsze z nich to: tachykardia, kołatanie serca, drżenie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, wzrost amplitudy fali tętna, bóle dławicowe, zaburzenia rytmu serca i zaczerwienienie twarzy.

Obserwowano także przypadki kwasicy metabolicznej i hipokaliemii podczas stosowania fenoterolu w dawkach większych niż zalecane w zarejestrowanych dla produktu Berotec N 100 wskazaniach do stosowania.

Leczenie

Należy zaprzestać stosowania produktu Berotec N 100. Należy rozważyć monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej.

Może być konieczne podawanie leków uspokajających, a w ciężkich przypadkach intensywna terapia.

Jako specyficzne antidota można zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, najlepiej beta₁-selektywne. Jednak należy wziąć pod uwagę możliwe zmniejszenie drożności oskrzeli, a dawkę należy szczególnie ostrożnie dostosować u pacjentów chorych na astmę oskrzelową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, wziewne leki adrenergiczne, selektywni agoniści receptora beta₂-adrenergicznego, kod ATC: R03 AC04

Berotec N 100 jest lekiem rozszerzającym oskrzela, stosowanym w ostrym napadzie astmy oskrzelowej oraz innych stanach z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. w przewlekłym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli przebiegającym z rozedmą płuc lub bez rozedmy płuc. Po wziewnym zastosowaniu fenoterolu bromowodorku u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, działanie rozszerzające oskrzela występuje w ciągu kilku minut i utrzymuje się przez 3–5 godzin.

Mechanizm działania

Fenoterolu bromowodorek jest bezpośrednio działającym lekiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory beta₂. W większych dawkach pobudza również receptory beta₁. Zajęcie receptorów beta₂ aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białka G_s. Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP aktywuje kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka docelowe w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, hamowanie hydrolizy inozynofosforanu i otwarcie kanałów potasowych o dużej przewodności, aktywowanych wapniem. Istnieją dowody na to, że „kanały maxi-K” mogą być aktywowane bezpośrednio przez białko G_s.

Działanie farmakodynamiczne

Fenoterol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń krwionośnych chroniąc je przed bodźcami zwężającymi oskrzela, takimi jak histamina, metacholina, zimne powietrze i alergen (odpowiedź wczesna). W następstwie szybkiego podania hamowaniu ulega uwalnianie z komórek tłuszcznych mediatorów prozapalnych i zwężających oskrzela. Ponadto wykazano, że dawki fenoterolu (0,6 mg) zwiększają klirens śluzowo-rzęskowy.

Większe stężenia w osoczu, często osiągnęte po podaniu doustnym, a zwłaszcza dożylnym, hamują czynność skurczową macicy. Większe dawki wywołują również reakcje metaboliczne: lipolizę,

glikogenezę, hiperglikemię i hipokaliemię. Ta ostatnia spowodowana jest zwiększonym wychwytem jonów K^+ głównie przez mięśnie szkieletowe. Skutki oddziaływania beta-adrenergicznego na serce, takie jak przyspieszenie rytmu serca i zwiększona kurczliwość, są spowodowane przez działanie fenoterolu na naczynia krwionośne, pobudzenie receptorów β_2 w sercu, a w dawkach większych od dawek terapeutycznych, przez pobudzenie receptorów β_1 . Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenergicznych, odnotowano wydłużenie odstępu QTc. Podczas stosowania fenoterolu przy pomocy inhalatora typu pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) zmiany te były nieznaczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, działanie ogólnoustrojowe po podaniu fenoterolu za pomocą nebulizatorów (roztwór do nebulizacji) może być większe niż podczas stosowania zalecanych dawek leku z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem. Znaczenie kliniczne nie zostało ustalone. Drżenia mięśniowe są jednym z częściej obserwowanych skutków działania beta-agonistów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność fenoterolu w zapobieganiu skurczom oskrzeli. Fenoterol zapobiega zwężeniu oskrzeli w następstwie działania różnych bodźców, takich jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze i wczesna reakcja w wyniku kontaktu z alergenem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne fenoterolu były oceniane po podaniu dożylnym, wziewnym oraz doustnym. Efekt terapeutyczny produktu Berotec N 100 wiąże się z jego miejscowym działaniem w drogach oddechowych, dlatego też stężenie substancji w osoczu nie koniecznie musi być skorelowane z działaniem rozszerzającym oskrzela.

Wchłanianie

Po wziewnym podaniu leku, w zależności od sposobu inhalacji i użytego systemu, 10-30% substancji czynnej uwolnionej z inhalatora dociera do dolnych dróg oddechowych. Pozostała część leku pozostaje w górnych drogach oddechowych i w jamie ustnej, a następnie zostaje połknięta.

Całkowita biodostępność fenoterolu po podaniu wziewnym przy pomocy inhalatora typu pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) wynosi 18,7%. Wchłanianie z płuc następuje w cyklu dwufazowym. 30% dawki fenoterolu bromowodoru jest szybko wchłaniane z okresem półtrwania wynoszącym 11 minut, zaś 70% jest wchłaniane powoli z okresem półtrwania wynoszącym 120 minut.

Maksymalne stężenie fenoterolu w osoczu (średnia geometryczna) po wziewnym podaniu pojedynczej dawki 200 μg fenoterolu w postaci aerozolu inhalacyjnego (HFA-pMDI) wynosiło 66,9 pg/ml z t_{max} wynoszącym 15 minut.

Po podaniu doustnym jest wchłaniane około 60% dawki fenoterolu bromowodoru. Wchłonięta ilość leku w znacznym stopniu podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi około 1,5%. Z tego też powodu wpływ części substancji czynnej, która została połknięta w następstwie inhalacji, na stężenie leku w osoczu jest niewielki.

Dystrybucja

Fenoterol jest szeroko dystrybuowany w organizmie. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 1,9-2,7 l/kg. Rozmieszczenie w osoczu podanego dożylnie fenoterolu odbywa się zgodnie z farmakokinetycznym modelem trzech kompartmentów z okresami półtrwania: $t_{\alpha} = 0,42$ minuty, $t_{\beta} = 14,3$ minuty i $t_{\gamma} = 3,2$ godziny. Wiązanie z białkami osocza wynosi 40-55%.

Metabolizm

U ludzi fenoterol w znacznym stopniu jest metabolizowany przez sprzężanie z glukuronidami i siarczanami. Po podaniu doustnym fenoterol jest metabolizowany głównie w procesie reakcji z kwasem siarkowym. Ten proces metabolicznej dezaktywacji macierzystej substancji rozpoczyna się już w ścianie jelita.

Eliminacja

Biotransformacja fenoterolu z uwzględnieniem wydalania z żółcią stanowi największą część (około 85%) średniego całkowitego klirensu, który wynosi 1,1-1,8 l/min po podaniu dożylnym. Klirens nerkowy fenoterolu (0,27 l/min) stanowi około 15% średniego całkowitego klirensu dla ogólnoustrojowo dostępnej dawki. Biorąc pod uwagę frakcję leku związaną z białkami osocza, wielkość klirensu nerkowego sugeruje, że oprócz przesączania kłębuszkowego występuje również wydzielenie kanalikowe fenoterolu.

Przy użyciu metody znakowania radioaktywnego, całkowita radioaktywność wydalona z moczem w okresie 48 godzin po podaniu doustnym i dożylnym wynosi w przybliżeniu 39% i 65% dawki, a całkowita radioaktywność wydalona z kałem wynosi odpowiednio 40,2% i 14,8% dawki. 0,38% dawki po podaniu doustnym jest wydalane z moczem jako substancja macierzysta, podczas gdy 15% dawki po podaniu dożylnym jest wydalane w postaci niezmienionej. W wyniku inhalacji z inhalatora z dozownikiem, w okresie 24 godzin 2% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki.

Fenoterolu bromowodorek w postaci niezmetabolizowanej przenika przez łożysko i do mleka.

Nie ma wystarczających danych na temat wpływu fenoterolu bromowodorku na metabolizm u pacjentów z cukrzycą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartości LD₅₀ po podaniu doustnym u dorosłych myszy, szczurów oraz królików były w zakresie 1600 - 7400 mg/kg masy ciała oraz 150 - 433 mg/kg masy ciała u psów. Wartości LD₅₀ po podaniu dożylnym u myszy, szczurów, królików i psów były w zakresie 30 - 81 mg/kg masy ciała. Toksyczność ostra po podaniu wziewnym u szczurów, psów i małp była bardzo mała. W zależności od warunków doświadczenia, śmiertelność nie została zaobserwowana przy dawkach wziewnych wynoszących 0,58 - 670 mg/kg masy ciała.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym różnymi drogami (doustną, podskórną, dożylną, dootrzewnową, wziewną) były przeprowadzone u myszy, szczurów i psów przez okres do 78 tygodni. Podsumowując, te badania toksyczności wykazały u poszczególnych gatunków zmiany typowe dla podania leków beta-sympatykomimetycznych (np.: zmniejszenie zawartości glikogenu w wątrobie, hipokaliemię, tachykardię). Obserwowano przerost mięśnia sercowego i (lub) jego uszkodzenie u szczurów, myszy i królików podczas podawania leku różnymi drogami w dawkach większych niż 1 mg/kg masy ciała/dobę. U psów, zwierząt najbardziej wrażliwych na działanie leków beta-adrenergicznych, zaobserwowano występowanie uszkodzenia mięśnia sercowego podczas wziewnego podawania dawek większych niż 0,019 mg/kg masy ciała/dobę. Wziewne podanie leku małpom nie wykazało bezpośredniego toksycznego działania.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały teratogennych lub embriotoksycznych zmian oraz niekorzystnego wpływu na płodność i chów. Dawki doustne leku do 40 mg/kg masy ciała/dobę nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność samców i samic szczurów. Doustnie podane dawki do 25 mg/kg masy ciała/dobę u królików oraz do 38,5 mg/kg masy ciała/dobę u myszy nie powodowały ani działania embriotoksycznego ani teratogennego. U szczurów odnotowano działanie tokolityczne po doustnym podaniu dawek 3,5 mg/kg masy ciała/dobę, zaś po podaniu dawek 25 mg/kg masy ciała/dobę wystąpiła nieznacznie zwiększona śmiertelność płodów i (lub) osesków. Bardzo duże dawki leku 300 mg/kg masy ciała/dobę podawane doustnie i 20 mg/kg masy ciała/dobę podawane dożylnie powodowały zwiększony odsetek wad rozwojowych płodów.

Fenoterolu bromowoderek nie wykazał żadnego działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad rakotwórczością wykonane zostały po podaniu doustnym (myszy 18 miesięcy; szczury 24 miesiące) oraz po podaniu wziewnym (szczury 24 miesiące). Wykazano, że dawka doustna 25 mg/kg masy ciała/dobę zwiększa ryzyko rozwoju mięśniaków macicy ze zmienną aktywnością mitotyczną u myszy oraz mięśniaków gładkich krezki jajnika u szczurów. Jest to spowodowane miejscowym działaniem beta-adrenergicznym na mięśnie gładkie macicy u myszy i szczurów. Uważa się, że niniejsze rezultaty nie mają przełożenia na wpływ leku u ludzi. Wszystkie inne stwierdzone nowotwory zostały uznane jako typowe rodzaje nowotworów spontanicznie występujących u tych gatunków i nie wykazywały istotnego biologicznie, zwiększonego ryzyka wynikającego ze stosowania fenoterolu.

W badaniach nad miejscową tolerancją leku przy różnych drogach podania (podanie dożylnie, dotętnicze, na skórę oraz do worka spojówkowego) fenoterolu bromowoderek był dobrze tolerowany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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 podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 pojemnik 10 ml (200 dawek)
Pojemnik ze stali nierdzewnej o pojemności 17 ml, zawierający 10 ml roztworu, z zaworem dozującym i plastikowym ustnikiem w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3764

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 listopada 1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2017