

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berotec N 100, 100 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: 1 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 jednoczesne leczenie przeciwzapalne.

b) Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 rozpyleń. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala.

b) Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej

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

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

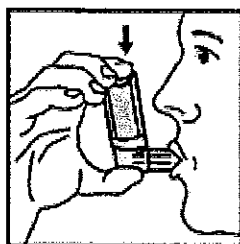
Instrukcja dotycząca stosowania

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 kapturek ochronny.
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.

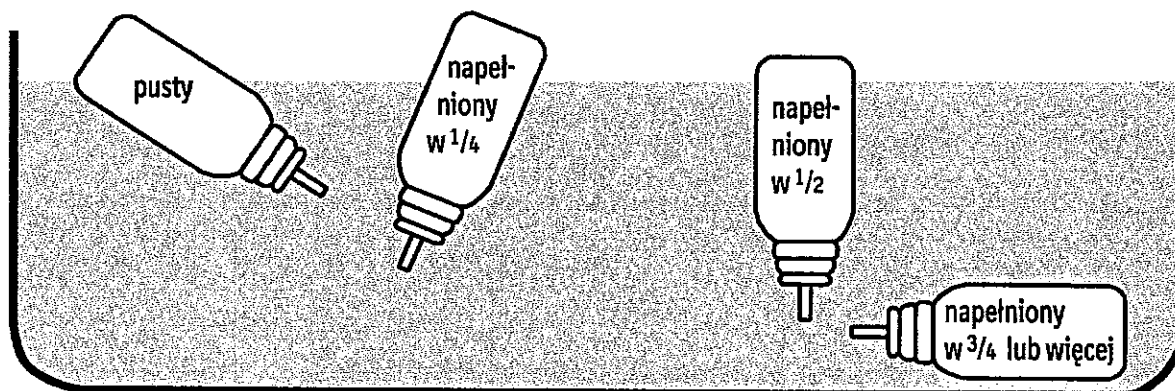
Jeżeli konieczna jest ponowna inhalacja, należy powtórzyć czynności opisane w punktach 2-4.

5. Po użyciu ponownie założyć kapturek ochronny.
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:

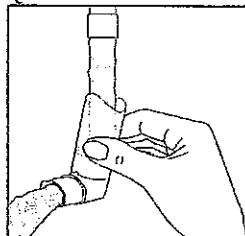
Zdjąć z pojemnika plastikowy ustnik i włożyć pojemnik do naczynia z wodą. Zawartość pojemnika można oszacować obserwując jego pozycję w wodzie (patrz rys. 2).



(rys. 2)

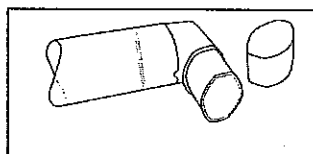
Inhalator należy myć przynajmniej raz w tygodniu. Ważne jest, aby utrzymywać w czystości ustnik inhalatora, aby mieć pewność, że lek nie odkłada się na ściankach ustnika i nie zablokuje on inhalatora.

Aby umyć inhalator, należy najpierw zdjąć kapturek ochronny 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 kapturek ochronny.



(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 ustnikiem innym 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

Nadwrażliwość na bromowodorek fenoterolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Kardiomiopatia przerostowa zawężająca.
Tachyarytmia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W wymienionych poniżej schorzeniach, produkt leczniczy Berotec N 100, szczególnie, gdy jest stosowany w dawkach większych niż zalecane, 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.

W przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności (trudności w oddychaniu) pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie długotrwałe:

- 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 β_2 (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 β_2 (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.

Stosowanie β_2 -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.

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 β_2 -agonistów. Pacjentów z ciężką chorobą serca (np. niedokrwinną 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane przedkliniczne i dostępne badania kliniczne nie dostarczyły dowodów niekorzystnego oddziaływania w okresie ciąży. Nie mniej 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.

Badania przedkliniczne wykazały, że fenoterol jest wydzielany do mleka kobiecego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy lek z grupy beta-agonistów, Berotec N 100 może wywoływać poniżej wymienione działania niepożądane, w tym ciężką hipokaliemię. Jak każdy lek podawany drogą wziewną, Berotec N 100 może wywoływać również 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

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: pobudzenie

Nieznana: nerwowość

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Spodziewane objawy przedawkowania związane są z nadmiernym pobudzeniem beta-adrenergicznym, włącznie z nasileniem znanych działań farmakologicznych, tzn. działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8, z których najważniejsze to: tachykardia, kołatanie serca, drżenie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, wzrost amplitudy fali tętna, bóle dławicowe, zaburzenia rytmu serca i zaczerwienienie twarzy.

Leczenie

Podawanie leków uspokajających, 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 adrenergiczne podawane drogą wziewną. Selektywni agoniści receptora beta₂-adrenergicznego, kod ATC: R03 AC04

Berotec N 100 jest skutecznym 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 podaniu doustnym produktu Berotec N 100 działanie występuje w ciągu kilku minut i utrzymuje się do 8 godzin. Po wziewnym zastosowaniu bromowodorku fenoterolu u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, działanie rozszerzające oskrzela występuje w ciągu kilku minut i utrzymuje się przez 3 – 5 godzin.

Badania, w których leczono przez okres do trzech miesięcy pacjentów dorosłych z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące produkt zawierający w składzie HFA (hydrofluoroalkan) z produktem zawierającym CFC (chlorofluorowęglowodór), wykazały, że obydwa produkty są równoważne pod względem terapeutycznym.

Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym lekiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory beta₂. W większych dawkach pobudza również receptory beta₁ (np. podczas stosowania w tokolizie). 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 .

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 tłuszczowych mediatorów prozapalnych i zwężających oskrzela. Ponadto wykazano, że dawki fenoterolu (0,6 mg) zwiększają klirens śluzowo-rzęskowy.

Większe stężenia w osoczu, często osiągane po podaniu doustnym, a zwłaszcza dożylnym, hamują czynność skurczową macicy. Większe dawki wywołują również reakcje metaboliczne: lipolizę, glikogenolizę, 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 w inhalatorach z dozownikiem zmiany te były nieznaczne i obserwowano je w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, działanie ogólnoustrojowe po podaniu za pomocą nebulizatorów (fiolki z odmierzoną dawką, roztwór do inhalacji) może być większe niż podczas stosowania zalecanych dawek leku z inhalatora z dozownikiem (w odniesieniu do dawkowania i drogi podania). Znaczenie kliniczne nie zostało ustalone. Drżenia mięśniowe są jednym z częściej obserwowanych skutków działania beta-agonistów. Na działanie ogólnoustrojowe beta-agonistów na mięśnie szkieletowe może rozwijać się tolerancja. Nie dotyczy to oddziaływania na mięśnie gładkie oskrzeli.

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.

Produkt leczniczy zawierający w składzie HFA oraz ten zawierający CFC wykazują pewne różnice w ogólnoustrojowym działaniu fenoterolu, jednakże obydwa produkty mogą być uznane za równoważne pod względem terapeutycznym.

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 z inhalatora z dozownikiem wynosi 18,7%. Wchłanianie z płuc następuje w cyklu dwufazowym. 30% dawki bromowodorku fenoterolu 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 ($C_{\max}$) wynosi 45,3 pg/ml i zostało zaobserwowane u pacjentów z astmą oskrzelową po 15 minutach od pojedynczej inhalacji 100 µg fenoterolu z inhalatora z dozownikiem z CFC. Nie mniej jednak badania przeprowadzone u zdrowych ochotnikach, u których częstość pobierania prób krwi w celu przeprowadzenia badań farmakokinetycznych była większa, sugerują, że maksymalne stężenie substancji w osoczu jest osiągane wcześniej, pomiędzy 2 – 3,5 minuty po podaniu dawki. Maksymalne stężenie substancji w osoczu po wziewnym podaniu pojedynczej dawki 200 µg fenoterolu z inhalatora z dozownikiem z HFA było mniejsze i zostało osiągnięte później w porównaniu do inhalacji z inhalatora z dozownikiem z CFC (inhalator z dozownikiem z CFC: $C_{\max}$ 165 pg/ml, $t_{\max}$ 3,5 minuty; inhalator z dozownikiem z HFA: $C_{\max}$ – 66,9 pg/ml, $t_{\max}$ 15 minut).

Po podaniu doustnym około 60% dawki bromowodorku fenoterolu jest wchłanianie. 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_{α} = 0,42 minuty, t_{β} = 14,3 minuty i t_{γ} = 3,2 godziny. Wiązanie z białkami osocza wynosi 40-55%.

Metabolizm

U ludzi fenoterol w znacznym stopniu jest metabolizowany przez sprzęganie 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.

Wydalanie

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 wydzielanie 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 wydalone z moczem jako substancja macierzysta, podczas gdy 15% dawki po podaniu dożylnym jest wydalone w postaci niezmienionej. W wyniku inhalacji z inhalatora z dozownikiem, w okresie 24 godzin 2% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej przez nerki.

W postaci niezmienionej, bromowodorek fenoterolu przenika przez łożysko i do mleka kobiecego.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego Berotec N 100 wykazały, że profil toksykologiczny produktu zawierającego w składzie HFA i CFC jest zbliżony.

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, zmniejszenie ilości glikogenu w mięśniach, 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.

Bromowodorek fenoterolu 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. Biorąc pod uwagę obecny poziom i zaawansowanie badań, 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.

Wykazano również, iż produkt leczniczy Berotec N 100 zawierający HFA oraz Berotec N 100 zawierający CFC jest tak samo dobrze tolerowany w układzie oddechowym.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Bez 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(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3764

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

06.11.1995/22.12.2000/26.10.2005/23.10.2006/11.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011 -11- 2 8