

Berotec[®]

bromidrato de fenoterol

Formas farmacêuticas e apresentações

BEROTEC 100 mcg/dose: solução aerossol: frasco com 10 ml (corresponde a 200 doses), acompanhado de bocal

Outras formas farmacêuticas e apresentações

Solução Gotas: frasco com 20 ml.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**Composição**

BEROTEC 100 mcg - cada dose (puff) do aerossol contém:

bromidrato de fenoterol..... 100 mcg

Excipientes: ácido cítrico, álcool etílico, água, norflurano (propelente HFA 134a).

Informação ao paciente

O início do efeito broncodilatador de BEROTEC é rápido (na inalação, quase que imediato), perdurando, em média, por 3 a 5 horas. Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O frasco do aerossol encontra-se sob pressão e não deve de maneira alguma ser aberto à força, perfurado nem exposto a temperaturas superiores à 50°C. O prazo de validade do produto é de 36 meses. Não tome medicamentos com prazo de validade vencido. Durante os primeiros 3 meses de gravidez e no período imediatamente anterior ao parto, BEROTEC somente deverá ser utilizado sob prescrição médica estrita. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Para correta utilização do produto, siga a prescrição médica e leia o item “**Posologia e modo de usar**”. A utilização do aerossol em crianças deverá ser feita apenas com prescrição médica e sob supervisão de um adulto.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Como efeitos colaterais mais importantes, sobretudo com o uso de altas doses, podem ocorrer tremores dos dedos, dor de cabeça, tonturas, palpitações e inquietações. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso de BEROTEC em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Se você sentir tontura evite tarefas potencialmente perigosas, tais como dirigir e operar máquinas.

O uso de BEROTEC pode levar a resultados positivos em exames antidoping.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informação técnica

Propriedades farmacológicas

BEROTEC é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica com ou sem enfisema pulmonar. Após a administração oral, BEROTEC age dentro de poucos minutos, com uma duração de ação de até 8 horas.

Após a inalação de bromidrato de fenoterol em doenças pulmonares obstrutivas, a broncodilatação ocorre dentro de poucos minutos. O efeito broncodilatador dura 3 -5 horas.

A formulação contendo HFA 134a (norflurano) como propelente foi comparada com a formulação convencional contendo CFC (monofluorotriclorometano) e demonstraram ser terapeuticamente equivalentes, em testes envolvendo adultos e crianças asmáticas e pacientes com DPOC, em tratamento de até três meses.

BEROTEC é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta₂ em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta₁ ocorre em dose mais alta (por exemplo, como administrado em tocólise). A ocupação de um receptor beta₂ ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante G_s. O aumento do AMP cíclico (adenosina-monofosfato) ativa a proteína quinase A e esta, então, fosforila as proteínas-alvo nas células da musculatura lisa. Em resposta a isso, ocorre a fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, inibição da hidrólise da fosfoinositida e a abertura dos canais largos de condutância de potássio-cálcio ativados. Existem algumas evidências de que o canal máximo de K⁺ possa ser ativado diretamente via proteína G_s.

BEROTEC relaxa a musculatura lisa bronquial e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como, histamina, metacolina, ar frio e exposição a alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos é inibida. Além disso, demonstrou-se um aumento no *clearance* mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6 mg).

As concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais freqüentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração i.v., inibem a motilidade uterina. Também se observam, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalcemia, sendo esta última causada pelo aumento de captação de K^+ , principalmente para dentro do músculo esquelético. Os efeitos beta-adrenérgicos no coração, tais como aumento do ritmo cardíaco e da contratilidade, são causados pelos efeitos vasculares do fenoterol, pela estimulação do receptor beta₂ cardíaco e, em doses supraterapêuticas, pelo estímulo do receptor beta₁. Tal como com outros agentes beta-adrenérgicos, foi relatado prolongamento do QTc. Para aerossóis contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com nebulizadores (como solução para inalação) pode ser maior do que com doses recomendadas dos aerossóis. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais freqüentemente observado. Diferentemente dos efeitos na musculatura lisa brônquica, os efeitos sistêmicos dos beta-agonistas no músculo esquelético estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância. Em estudos clínicos BEROTEC demonstrou ser altamente eficaz em broncoespasmos, prevenindo a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos, como exercício físico, ar frio e a fase precoce após a exposição a alérgenos.

Farmacocinética

A farmacocinética do fenoterol foi estudada após doses intravenosas, inalatórias e orais.

O efeito terapêutico de BEROTEC é produzido por ação local nas vias aéreas. Dessa forma, a concentração plasmática do fármaco não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

Embora a formulação contendo o gás HFA e a formulação convencional contendo o gás CFC resulte em diferenças na exposição sistêmica para o fenoterol, as duas formulações podem ser consideradas como terapeuticamente equivalentes.

Absorção

Após inalação cerca de 10-30% do fármaco liberado pela preparação aerossol alcançam o trato respiratório inferior, dependendo do método de inalação e do sistema utilizado. O restante é depositado no trato respiratório superior e boca e, posteriormente é engolido.

A biodisponibilidade absoluta de fenoterol após a inalação de BEROTEC aerossol é de 18,7%.

A absorção a partir do pulmão segue um curso bifásico. Trinta por cento (30%) da dose de bromidrato de fenoterol é rapidamente absorvido, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvida vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

A concentração plasmática máxima (C_{max}) de 45,3 pg/ml em pacientes com asma brônquica foi observada em 15 minutos após inalação única de 100 mcg de fenoterol pelo aerossol contendo CFC. No entanto, estudos em voluntários saudáveis, aplicando maior frequência de amostras de sangue para investigações farmacocinéticas, sugerem que concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas mais cedo, entre 2 e 3,5 minutos após a dose. Concentrações plasmáticas máximas após inalação de dose única de 200 mcg de fenoterol pelo aerossol contendo HFA foram menores e observadas mais tarde, em comparação com a inalação através do aerossol CFC (aerossol CFC: C_{max} 165 pg/ml, t_{max} 3,5 minutos; aerossol HFA: C_{max} 66,9 pg/ml, t_{max} 15 minutos).

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose de bromidrato de fenoterol é absorvida. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de cerca de 1,5%. Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática após a inalação é menor.

Distribuição

O fenoterol é distribuído amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa (V_{ss}) é 1,9 - 2,7 L/kg. A disposição de fenoterol no plasma seguinte à administração intravenosa é adequadamente descrita por um modelo farmacocinético compartimentado. As meias-vidas são t_{α} =0,42 minutos, t_{β} =14,3 minutos, e t_{γ} =3,2 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é 40 a 55%.

Metabolismo

O fenoterol sofre extenso metabolismo pela conjugação de glucuronidas e sulfatos em seres humanos. Após administração oral, o fenoterol é metabolizado predominantemente por sulfonação. Esta inativação metabólica do composto original começa já na parede intestinal.

Excreção

Biotransformação incluindo excreção biliar é responsável pela maior parte (aproximadamente 85%) do total médio depurado (*clearance*) que é 1,1-1,8 L/min, após administração intravenosa. O *clearance* renal de fenoterol (0,27 L/min) corresponde a cerca de 15% da média total de depuração de uma dose sistemicamente disponível. Tendo em conta a fração da droga ligada às proteínas plasmáticas, o valor do *clearance* renal de fenoterol sugere secreção tubular de fenoterol em adição à filtração glomerular.

A radioatividade total excretada na urina após a administração oral e intravenosa é de aproximadamente 39% e 65% da dose, e a radioatividade total excretada nas fezes é 40,2% e 14,8% da dose dentro de 48 horas, respectivamente. Zero vírgula trinta e oito por cento (0,38%) da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral, enquanto 15% é excretada inalterada após administração

intravenosa. Após a inalação de uma dose do aerossol, 2% da dose é excretada inalterada pelos rins dentro de 24 horas.

No seu estado não metabolizado, o bromidrato de fenoterol pode passar através da placenta e penetrar no leite materno.

Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

Indicações

a) Tratamento sintomático da crise aguda de asma e de outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. Deve-se considerar a adoção de um tratamento anti-inflamatório concomitante para pacientes com crise de asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que responda ao tratamento com esteróides.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício.

Contraindicações

Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a qualquer outro componente da fórmula.

Advertências e precauções especiais

Ao utilizar a nova formulação de BEROTEC HFA 100 mcg pela primeira vez, alguns pacientes podem notar que o gosto é diferente da formulação contendo como gás propelente o CFC. Os pacientes devem ter conhecimento deste fato ao trocar de uma formulação para outra. Eles também devem ser informados que as formulações são intercambiáveis para todos os fins práticos e que a diferença no gosto não interfere na segurança ou eficácia da nova formulação.

Outros broncodilatadores simpaticomiméticos só devem ser utilizados com BEROTEC sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente.

Em pacientes com *diabetes mellitus* descompensado, infarto do miocárdio recente, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, BEROTEC deve ser utilizado somente após minuciosa análise de risco/benefício, sobretudo quando doses maiores que as recomendadas forem utilizadas.

Em caso de dispnéia aguda ou de piora rápida da dispnéia (dificuldade de respiração) o médico deve ser consultado imediatamente.

Uso prolongado:

- O uso sob demanda é preferível ao uso regular.
- Os pacientes devem ser avaliados para a administração ou intensificação de tratamento anti-inflamatório (por exemplo, inalação de corticosteróides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares a longo prazo.

Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e eventualmente perigoso simplesmente aumentar o uso de beta₂-agonistas como o BEROTEC além da dose recomendada e por períodos de tempo prolongados.

O uso regular de quantidades aumentadas de BEROTEC para controlar sintomas de obstrução brônquica pode significar um controle inadequado da doença. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento anti-inflamatório, deverão ser reavaliados, a fim de prevenir uma potencial ameaça à vida pela deterioração do controle da doença.

O tratamento com beta₂-agonistas pode provocar hipopotassemia potencialmente severa. Recomenda-se precaução em asma grave, pois este efeito pode ser potencializado pela administração concomitante de derivados da xantina, glicocorticosteróides e diuréticos. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipopotassemia sobre o ritmo cardíaco.

Hipocalemia pode resultar em um aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes recebendo digoxina. Nestas situações, aconselha-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Efeitos cardiovasculares podem ser vistos com medicamentos simpaticomiméticos, inclusive BEROTEC. Há alguma evidência de dados pós-comercialização e literatura publicada de raras ocorrências de isquemia do miocárdio associada com beta-agonistas.

Pacientes com doença cardíaca grave subjacente (por exemplo, a doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo BEROTEC devem ser advertidos para procurar assistência médica se surgirem dor torácica ou outros sintomas de agravamento de doença cardíaca.

Deve ser dada atenção à avaliação de sintomas como dispneia e dor torácica, uma vez que podem ser tanto de origem cardíaca quanto respiratória.

O uso de BEROTEC pode levar a resultados positivos para a presença de fenoterol em testes para avaliação de abuso de substâncias ilícitas, por exemplo, no contexto de aumento de desempenho atlético (doping).

Pacientes idosos

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso de BEROTEC em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não há dados clínicos disponíveis sobre fertilidade com o uso do bromidrato de fenoterol e estudos pré-clínicos não mostraram efeito adverso sobre a fertilidade.

Dados pré-clínicos combinados com experiências disponíveis em humanos não mostraram evidência de efeitos nocivos durante a gravidez. Todavia, devem ser observadas as precauções usuais referentes à administração de medicamentos durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses.

Deve-se considerar o efeito inibidor de BEROTEC sobre as contrações uterinas. Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos; no entanto, os pacientes devem ser informados que tontura foi relatada nos estudos clínicos. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. Se os pacientes sentirem tontura devem evitar tais tarefas potencialmente perigosas.

Interações medicamentosas

O efeito de BEROTEC pode ser potencializado por beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e derivados da xantina. A administração concomitante de outros beta-miméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina (por exemplo teofilina) pode aumentar os efeitos colaterais.

A administração simultânea de betabloqueadores pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela a pacientes sob tratamento com inibidores da MAO (monoamino oxidase) ou antidepressivos tricíclicos, uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada.

A inalação de anestésicos halogenados, tais como halotano, tricloroetileno e enflurano pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

Reações adversas

Como acontece com outros beta-agonistas, BEROTEC pode causar os seguintes efeitos colaterais, incluindo hipocalcemia grave. Como acontece com todas as terapias inalatórias, BEROTEC pode mostrar sintomas de irritação local.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipocalcemia

Distúrbios psiquiátricos: agitação, nervosismo

Distúrbios do sistema nervoso: tremor, cefaléia, tontura

Distúrbios cardíacos: isquemia do miocárdio, arritmia, taquicardia, palpitações

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (aplicável apenas no uso inalatório):
broncoespasmo paradoxal, tosse, irritação da garganta

Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: hiperidrose, reação de pele tais como erupção cutânea, prurido, urticária

Distúrbios musculoesqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo: espasmo muscular, mialgia, fraqueza muscular

Investigações

aumento na pressão sanguínea sistólica, diminuição na pressão sanguínea diastólica.

Posologia e modo de usar

a) Episódios de asma aguda e outras condições com constrição reversível das vias aéreas

Na maior parte dos casos, a inalação de 1 dose (puff) de BEROTEC 100 mcg é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Se a respiração não tiver melhorado notavelmente depois de 5 minutos, pode-se inalar uma segunda dose, até o máximo de oito doses (puffs) por dia. Não tendo alívio dos sintomas após 2 doses (puffs), podem ser necessárias mais inalações. Nesta situação, os pacientes devem consultar o médico ou procurar o hospital mais próximo, imediatamente (vide item “**advertências e precauções especiais**”).

b) Profilaxia de asma induzida por exercício

1 a 2 doses (puffs) do aerossol, antes do exercício, até o máximo de 8 doses (puffs) do aerossol ao dia.

Para crianças, recomenda-se o uso de BEROTEC 100 mcg somente a critério médico e sob supervisão de um adulto.

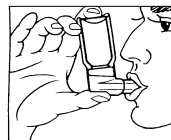
Instruções de uso

O uso correto do aerossol é essencial para uma terapêutica bem sucedida.

Pressionar a válvula por duas vezes antes de utilizar o aerossol pela primeira vez.

Antes de cada uso, as seguintes recomendações devem ser observadas.

1. Retirar a tampa protetora.
2. Expirar profundamente.
3. Segurar o frasco conforme demonstrado na fig. 1 e colocar os lábios sobre o bocal. A seta e a base do frasco devem estar viradas para cima.



(fig. 1)

4. Inspirar o mais profundamente possível e ao mesmo tempo pressionar firmemente a base do frasco, liberando assim uma dose. Segurar a respiração por alguns segundos, remover o bocal e expirar.

Se for necessária uma segunda inalação, os passos de 2 a 4 devem ser repetidos.

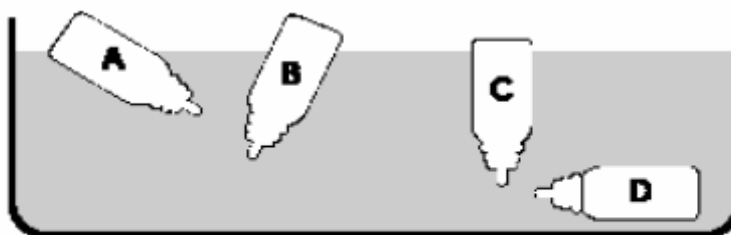
5. Recolocar a tampa protetora após o uso.

6. Caso o aerossol não tenha sido utilizado nos últimos três dias, pressionar a válvula uma vez antes do uso.

O frasco não é transparente, portanto não é possível observar quando está vazio. O aerossol libera 200 doses (*puffs*); quando todas as 200 doses (*puffs*) tiverem sido liberadas, pode parecer que o frasco ainda contém uma pequena quantidade de líquido; no entanto deve ser iniciado um novo frasco, uma vez que pode não ser liberada a quantidade correta para o tratamento.

A quantidade no seu aerossol pode ser verificada da seguinte maneira:

Remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um recipiente com água. O conteúdo do frasco pode ser estimado observando-se sua posição na água (ver fig. 2):



A – Vazio

B – 1/4 do volume

C – Metade do volume

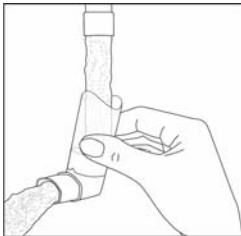
D – 3/4 do volume ou mais

(fig. 2)

Limpe o seu inalador, pelo menos uma vez por semana.

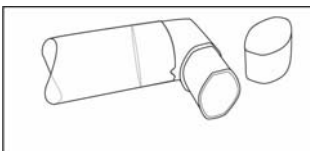
É importante manter o bocal do seu inalador limpo para garantir que o medicamento não se acumule e bloqueie o spray.

Para a limpeza, primeiro retirar a tampa protetora e remover o frasco do inalador. Enxaguar todo o inalador com água morna até limpar toda medicação e/ou sujeira visível.



(fig. 3)

Após a limpeza agitar o inalador e deixar secar, sem utilização de qualquer sistema de aquecimento. Uma vez que o bocal estiver seco, recolocar o frasco e a tampa protetora.



(fig. 4)

ATENÇÃO:

O bocal plástico foi especialmente desenvolvido para uso com BEROTEC 100 mcg, para garantir a administração da quantidade correta de medicamento. O bocal nunca deve ser utilizado com outro aerossol dosificador, assim como BEROTEC 100 mcg também não deve ser utilizado com outro bocal que não o fornecido com o produto.

O frasco encontra-se sob pressão e não deve de maneira alguma ser aberto à força, perfurado nem exposto a temperaturas acima de 50°C.

Superdosagem

Sintomas: os sintomas esperados em superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, incluindo aumento exagerado dos efeitos farmacológicos conhecidos, ou seja, qualquer dos descritos no item “**Reações**

adversas", sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremor, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor. Também foi observada acidose metabólica relacionada ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de BEROTEC.

Tratamento: administrar sedativos e tranquilizantes; em casos graves, medidas de tratamento intensivo. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueadores seletivos dos beta₁-receptores, entretanto, nos pacientes com asma brônquica deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e, portanto, deve-se ajustar cuidadosamente a dose.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1.0367.0006

Farm. Resp. Dímitra Apostolopoulou
CRF-SP 08828

Fabricado e embalado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Regis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
SAC 0800 701 6633
CNPJ 60.831.658/0021-10

20120613

HFA12-00