

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dosberotec 100 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una erogazione contiene:

Principio attivo: fenoterolo bromidrato 100 mcg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dosberotec 100 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione è un broncodilatatore indicato

per:

- a) il trattamento sintomatico degli attacchi asmatici;
- b) la profilassi dell'asma da sforzo;
- c) il trattamento sintomatico dell'asma bronchiale e di altre affezioni broncopolmonari con broncospasmo reversibile quali la bronchite cronica ostruttiva. Nei pazienti con asma bronchiale e con bronchite cronica ostruttiva rispondente alla terapia con corticosteroidi si deve sempre prendere in considerazione l'associazione di una terapia antiinfiammatoria con tali farmaci.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 6 anni

Attacco asmatico

Una erogazione è sufficiente nella maggior parte dei casi per procurare un sollievo immediato.

In casi particolarmente gravi, se la respirazione non è sensibilmente migliorata dopo 5 minuti, può essere necessaria una seconda dose.

Se l'attacco non risulta adeguatamente controllato da 2 erogazioni, possono essere necessarie ulteriori erogazioni. In questo caso, il paziente deve consultare immediatamente il medico o l'ospedale più vicino (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi dell'asma da sforzo

1-2 erogazioni per ogni somministrazione, fino ad un massimo di 8 erogazioni al giorno.

Asma bronchiale ed altre affezioni broncopolmonari con broncospasmo reversibile

Se sono necessarie dosi ripetute, 1-2 erogazioni per ogni somministrazione, fino ad un massimo di 8 erogazioni al giorno.

Nei bambini Dosberotec dovrebbe essere impiegato solo nei soggetti di età superiore ai 6 anni solo su consiglio medico e sotto la supervisione di un adulto.

Durata del trattamento

Un trattamento saltuario, finalizzato al controllo dei sintomi, è da preferirsi ad un uso regolare del farmaco.

In particolare, nel caso di un trattamento regolare, va valutata l'opportunità di intraprendere o incrementare, se già in corso, una terapia antiinfiammatoria (per esempio corticosteroidi per via inalatoria) al fine di migliorare il controllo della flogosi delle vie aeree e nello stesso tempo di prevenire danni a lungo termine.

Se l'ostruzione bronchiale peggiora, è inappropriato e potenzialmente pericoloso aumentare

semplicemente il dosaggio di un β_2 -agonista quale Dosberotec al di sopra della posologia consigliata per un lungo periodo di tempo. L'assunzione di quantità continuamente crescenti di β_2 -agonisti allo scopo di controllare i sintomi della ostruzione bronchiale può essere il segno di una diminuzione del controllo della malattia. In tale situazione, il piano terapeutico del paziente deve essere rivisto, considerando, in particolare, l'adeguatezza della terapia antiinfiammatoria, ciò al fine di prevenire un peggioramento della capacità di mantenere la malattia sotto controllo con conseguenze tali da costituire un pericolo per la vita stessa del paziente.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri β -agonisti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- tachiaritmia
- età inferiore a 6 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nelle seguenti condizioni Dosberotec dovrebbe essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, soprattutto quando si impiegino dosi superiori a quelle consigliate:

- diabete mellito non sufficientemente controllato
- infarto miocardico recente
- gravi malattie cardiache o circolatorie
- ipertiroidismo
- feocromocitoma.

Broncospasmo paradosso

Come per altri medicinali assunti per via inalatoria Dosberotec può provocare broncospasmo paradosso che può costituire un rischio per la vita. In caso di broncospasmo paradosso il trattamento Dosberotec deve essere interrotto immediatamente e sostituito con una terapia alternativa.

Dispnea

In caso di dispnea acuta o in rapido peggioramento il paziente deve essere informato di consultare immediatamente il medico.

Effetti cardiovascolari

Il trattamento con farmaci simpaticomimetici, incluso Dosberotec, può indurre effetti cardiovascolari.

Esistono evidenze da dati post-marketing e dati pubblicati in letteratura, di rari casi di ischemia miocardica associata all'impiego di beta-agonisti.

I pazienti affetti da gravi patologie cardiache preesistenti (ad esempio cardiopatia ischemica, aritmia o scompenso cardiaco grave), che stanno assumendo Dosberotec, devono essere informati, affinché contattino immediatamente il medico, qualora manifestino dolore toracico o altri sintomi di peggioramento della malattia cardiaca.

Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione di sintomi quali dispnea e dolore toracico, in quanto potrebbero essere sia di origine cardiaca che respiratoria.

Ipokaliemia

Il trattamento con beta2-agonisti può determinare un'ipokaliemia, potenzialmente grave (vedere anche paragrafo 4.9).

Particolare cautela è necessaria nell'asma grave poiché questo effetto può essere potenziato da un trattamento concomitante con derivati xantینici, glucocorticosteroidi e diuretici. Inoltre l'ipossia può aggravare gli effetti dell'ipokaliemia sul ritmo cardiaco. In pazienti trattati con digossina

l'ipokaliemia può determinare un aumento della predisposizione alle aritmie.
In queste situazioni si raccomanda un monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

Avvertenze particolari per un uso regolare

- E' preferibile all'uso regolare del prodotto, il trattamento finalizzato al controllo dei sintomi.
- Deve essere valutata l'opportunità di intraprendere o incrementare, se già in corso, una terapia antiinfiammatoria (per esempio con corticosteroidi per via inalatoria) per controllare l'infiammazione delle vie aeree e prevenire, a lungo termine, danni polmonari.

Se l'ostruzione bronchiale peggiora, è inadeguato e potenzialmente pericoloso limitarsi ad aumentare la posologia di prodotti contenenti β_2 -agonisti come Dosberotec oltre la dose raccomandata per periodi di tempo prolungati (vedere paragrafo 4.2). L'assunzione di crescenti quantità di prodotti contenenti β_2 -agonisti come Dosberotec per controllare i sintomi dell'ostruzione bronchiale può portare ad una diminuzione del controllo della malattia. In tale situazione, si dovrebbe rivedere lo schema terapeutico del paziente, e in particolare valutare l'adeguatezza della terapia antiinfiammatoria, al fine di evitare un peggioramento del controllo della malattia che costituisce un potenziale rischio per la vita del paziente.

Uso concomitante con broncodilatatori simpaticomimetici e anticolinergici

Eventuali altri broncodilatatori simpaticomimetici dovrebbero essere usati con Dosberotec sotto diretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, i broncodilatatori anticolinergici possono essere somministrati contemporaneamente a Dosberotec.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

I pazienti devono essere informati che questo prodotto contiene piccole quantità di etanolo. Alle dosi terapeutiche normalmente utilizzate il contenuto di alcol è trascurabile e non costituisce un rischio per i pazienti. Per la presenza di alcol, comunque, il prodotto va utilizzato con cautela in soggetti che soffrono di patologie epatiche, alcolismo (vedere paragrafo 4.5), epilessia, patologie cerebrali.

Per chi svolge attività sportiva

Per quanto riguarda il contenuto di fenoterolo, l'uso di Dosberotec può determinare positività ai test per l'abuso di sostanze senza necessità terapeutica, ad esempio quelle utilizzate per il miglioramento delle prestazioni sportive (doping).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I farmaci β -adrenergici, anticolinergici, i derivati xantinnici (come la teofillina) possono aumentare gli effetti farmacologici di Dosberotec. L'assunzione concomitante di altri β -agonisti, anticolinergici ad azione sistemica e derivati xantinnici (come per esempio la teofillina) può comportare un aumento degli effetti indesiderati.

L'ipokaliemia indotta da β_2 -agonisti può risultare aumentata dal trattamento concomitante con derivati xantinnici, corticosteroidi e diuretici. Si deve tenere conto di ciò in particolare nei pazienti affetti da grave ostruzione delle vie respiratorie.

In pazienti trattati con digossina l'ipokaliemia può determinare un aumento della predisposizione alle aritmie (vedere paragrafo 4.4).

Durante la somministrazione concomitante di betabloccanti, può manifestarsi una riduzione potenzialmente grave della broncodilatazione.

A causa delle possibili interazioni con gli inibitori della monoaminoossidasi o gli antidepressivi triciclici è necessario evitare la somministrazione di Dosberotec assieme a questi prodotti (anche durante le prime due settimane successive al termine della loro utilizzazione), poiché può essere aumentata l'azione dei farmaci agonisti β -adrenergici.

La somministrazione per via inalatoria di anestetici quali gli idrocarburi alogenati, come alotano, tricloroetilene e enflurano, può aumentare la sensibilità verso gli effetti cardiovascolari da farmaci beta-agonisti.

Il prodotto contiene una piccola quantità di etanolo (vedere paragrafo 4.4). Esiste la possibilità teorica di interazione con disulfiram o metronidazolo in pazienti particolarmente sensibili a tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati preclinici e l'esperienza disponibile nell'uomo non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti dannosi di Dosberotec in gravidanza. Nonostante non siano mai stati segnalati effetti tossici, l'uso di Dosberotec durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, va riservato ai casi di assoluta necessità e dopo attenta valutazione da parte del medico del beneficio atteso in rapporto al possibile rischio per il feto. Inoltre si deve tenere conto dell'effetto inibitorio del fenoterolo sulle contrazioni uterine.

Allattamento

Studi preclinici hanno mostrato che il fenoterolo è escreto nel latte materno. Non è stata stabilita la sicurezza di fenoterolo durante l'allattamento. Deve essere usata cautela quando Dosberotec viene somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per il fenoterolo. Gli studi non clinici condotti con il fenoterolo non hanno evidenziato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che nel corso degli studi clinici sono stati riportati sintomi quali vertigini. Pertanto si deve raccomandare cautela quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali somministrati per via inalatoria, Dosberotec può mostrare sintomi da irritazione locale.

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100 < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000 < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000 < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Ipersensibilità, reazioni allergiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune: Ipokaliemia, anche grave

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Agitazione.

Non nota: Nervosismo.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Tremore.

Non nota: Cefalea, vertigini.

Patologie cardiache:

Non comune: Aritmia.

Non nota: Ischemia miocardica* (vedere paragrafo 4.4), tachicardia, palpitazioni.

*riportata come segnalazione spontanea post-marketing, pertanto con frequenza non nota.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Broncospasmo paradossoso.

Comune: Tosse.

Non nota: Irritazione alla gola.

Patologie gastrointestinali:

Non comune: Nausea, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: Iperidrosi, reazioni cutanee come rash e orticaria.

Non comune: Prurito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: Spasmi muscolari, mialgia, debolezza muscolare, tremori muscolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non nota: Senso di debolezza.

Esami diagnostici:

Non nota: Aumento della pressione arteriosa sistolica, diminuzione della pressione arteriosa diastolica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

- Sintomi

I sintomi di sovradosaggio attesi sono quelli dovuti ad una iperstimolazione di tipo β -adrenergico, incluso il potenziamento degli effetti farmacologici noti, cioè dei sintomi riportati nel paragrafo degli effetti collaterali, i più importanti dei quali sono: tachicardia, palpitazioni, tremore, ipertensione, ipotensione, aumento della pressione arteriosa differenziale, dolore anginoso, aritmie ed arrossamenti cutanei improvvisi.

Sono state anche osservate acidosi metabolica e ipokaliemia quando il fenoterolo è stato utilizzato in dosi maggiori di quelle raccomandate per le indicazioni autorizzate di Dosberotec.

- Terapia

Il trattamento con Dosberotec deve essere interrotto. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio acido-base ed elettrolitico.

Somministrazione di sedativi e nei casi gravi è necessario instaurare una terapia intensiva.

I farmaci β -bloccanti, soprattutto β_1 -selettivi, sono indicati come antidoti specifici; tuttavia si deve tenere in considerazione la possibilità di un aumento dell'ostruzione bronchiale e la dose va attentamente valutata nei pazienti affetti da asma bronchiale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ad uso inalatorio per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi dei recettori β_2 -adrenergici.

Codice ATC: R03AC04.

Dosberotec è un efficace broncodilatatore per il trattamento dell'asma acuta e di altre condizioni caratterizzate da ostruzione reversibile delle vie respiratorie, come la bronchite cronica ostruttiva, con o senza enfisema polmonare. In seguito a somministrazione orale, Dosberotec agisce nel giro di pochi minuti, con una durata d'azione fino a 8 ore.

La broncodilatazione, indotta dall'inalazione di fenoterolo bromidrato nelle patologie polmonari ostruttive, avviene nel giro di pochi minuti. L'effetto broncodilatatore dura 3 - 5 ore.

Il fenoterolo è un simpaticomimetico ad azione diretta che, alle dosi terapeutiche, agisce stimolando selettivamente i recettori β_2 . La stimolazione dei recettori β_1 si verifica a dosaggi più elevati.

L'occupazione, da parte di fenoterolo, dei recettori β_2 attiva la adenilciclasi attraverso la proteina G_s stimolatrice. L'aumento del cAMP, a sua volta, attiva la proteinchinasi A che poi fosforila le proteine bersaglio nelle cellule della muscolatura liscia. Questo, a sua volta, comporta la fosforilazione della chinasi della catena leggera della miosina, l'inibizione dell'idrolisi dei fosfoinositidi e l'apertura dei canali di grande conduttanza del potassio attivati dal calcio. Ci sono evidenze scientifiche che i "maxi-canali del potassio" possono essere attivati direttamente dalla proteina G_s .

Il fenoterolo rilassa la muscolatura liscia bronchiale e vascolare e la preserva da sostanze che stimolano la broncocostrizione come istamina, metacolina, aria fredda, e allergeni (risposta precoce). A seguito della somministrazione acuta, viene inibito il rilascio di mediatori della broncocostrizione e dell'infiammazione dai mastociti. Inoltre, è stato dimostrato l'aumento della clearance mucociliare a seguito della somministrazione di dosi di fenoterolo (0,6 mg).

Concentrazioni plasmatiche più alte, che sono più frequentemente raggiunte con somministrazioni orali, o meglio con somministrazione endovenosa, inibiscono la motilità uterina.

Inoltre a dosi maggiori, si sono osservati i seguenti effetti metabolici: lipolisi, glicogenolisi, iperglicemia ed ipokaliemia, quest'ultima dovuta all'aumentata captazione di potassio principalmente da parte dei muscoli scheletrici.

Gli effetti β -adrenergici sul cuore, quali l'aumentata frequenza cardiaca e l'aumentata contrattilità, sono causati dagli effetti vascolari del fenoterolo, dalla stimolazione dei recettori β_2 cardiaci e, a dosi superiori a quelle terapeutiche, dalla stimolazione dei recettori β_1 .

Come con altri agenti beta-adrenergici è stato riportato un prolungamento del QTc.

Con Dosberotec soluzione pressurizzata per inalazione questi effetti sono significativi e sono stati osservati a dosi superiori a quelle raccomandate. Tuttavia, l'esposizione sistemica, in seguito a somministrazione della soluzione da nebulizzare, potrebbe essere superiore a quella con Dosberotec soluzione pressurizzata per inalazione alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e Modo di somministrazione"). Il significato clinico non è stato stabilito. Il tremore è l'effetto più frequentemente osservato con i β -agonisti.

Negli studi clinici il fenoterolo ha mostrato di essere altamente efficace nel trattamento del broncospasmo manifesto. Esso previene la broncocostrizione dopo l'esposizione a vari stimoli, quali l'esercizio fisico e l'aria fredda, e la risposta precoce dopo esposizione ad allergeni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del fenoterolo sono state studiate in seguito a somministrazione endovenosa, inalatoria, e orale.

L'effetto terapeutico di Dosberotec è dovuto ad un'attività locale a livello delle vie respiratorie.

Quindi, le concentrazioni di farmaco nel plasma non sono necessariamente correlate ad un effetto broncodilatatorio.

Assorbimento

A seguito dell'inalazione, il 10% - 30% del principio attivo rilasciato raggiunge le vie respiratorie

inferiori, in funzione del metodo e del sistema di inalazione utilizzato. Il rimanente si deposita nella parte alta dell'albero respiratorio e nel cavo orale, e poi ingerito. La biodisponibilità assoluta di fenoterolo, in seguito ad inalazione di Dosberotec soluzione pressurizzata per inalazione, è del 18,7%. Quindi l'assorbimento dai polmoni segue un andamento bifasico. Il 30% del fenoterolo bromidrato viene assorbito rapidamente con una emivita di 11 minuti, e il 70% viene assorbito lentamente con una emivita di 120 minuti.

Le massime concentrazioni plasmatiche (C max) di 45,3 pg / ml sono state osservate dopo 15 minuti in seguito ad una singola inalazione di 100 µg di fenoterolo tramite soluzione pressurizzata per inalazione (CFC), in pazienti con asma bronchiale. Tuttavia, studi condotti in volontari sani, ai quali sono stati effettuati frequenti prelievi di sangue, per indagare sulle proprietà farmacocinetiche del medicinale, hanno suggerito che le massime concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte prima, ovvero tra i 2 e i 3,5 minuti dopo la dose inalata. Le massime concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione di una singola dose da 200 µg di fenoterolo tramite soluzione pressurizzata per inalazione (HFA) sono inferiori e sono state osservate più tardi rispetto ad inalazione di fenoterolo tramite soluzione pressurizzata per inalazione (CFC): C max 165 pg / ml, t max 3,5 minuti; soluzione pressurizzata per inalazione (HFA): C max 66,9 pg / mL, t max 15 minuti).

Dopo somministrazione orale, viene assorbito circa il 60% della dose di fenoterolo bromidrato.

La quantità di medicinale assorbita è ampiamente soggetta al metabolismo di primo passaggio epatico, corrispondente ad una biodisponibilità orale di circa 1,5%.

Pertanto, il contributo della quota di medicinale ingerita è minore rispetto alla concentrazione di medicinale nel plasma a seguito di somministrazione per inalazione.

Distribuzione

Il fenoterolo si distribuisce ampiamente in tutto il corpo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa (V_{ss}) è 1,9 - 2,7 L / kg. La presenza di fenoterolo nel plasma dopo somministrazione endovenosa è adeguatamente descritta da un modello farmacocinetico a 3 compartimenti. Le emivite sono t_α = 0,42 minuti, t_β = 14,3 minuti e t_γ = 3,2 ore. Il legame alle proteine plasmatiche è di 40- 55 %.

Biotrasformazione

Nell'uomo il fenoterolo subisce un intenso metabolismo da coniugazione con glucuronide e solfati.

Dopo la somministrazione orale, il fenoterolo è metabolizzato prevalentemente per sulfazione.

Questa inattivazione metabolica del composto correlato inizia già nella parete intestinale.

Eliminazione

La biotrasformazione del fenoterolo, inclusa l'escrezione biliare, rappresenta la maggior parte (circa l'85%) della *clearance* totale media, che è 1,1-1,8 L / min in seguito a somministrazione endovenosa.

La *clearance* renale del fenoterolo (0,27 L / min) corrisponde a circa il 15% della *clearance* media totale di una dose disponibile a livello sistemico. La frazione di farmaco legato alle proteine plasmatiche, e insieme il valore di *clearance* renale suggeriscono una secrezione tubulare di fenoterolo oltre che una filtrazione glomerulare.

La radioattività totale escreta nelle urine dopo somministrazione endovenosa e orale è circa il 39% e il 65% della dose, e la radioattività totale escreta nelle feci è rispettivamente il 40,2% e il 14,8% della dose nelle 48 ore. Lo 0,38% della dose viene escreto come composto correlato nelle urine in seguito a somministrazione orale, mentre il 15% viene escreto immodificato dopo somministrazione endovenosa. In seguito ad inalazione con un inalatore con dosatore, il 2% della dose è escreto invariato per via renale nelle 24 ore.

Nella forma non metabolizzata, il fenoterolo bromidrato può passare attraverso la placenta ed essere escreto nel latte materno.

Non ci sono sufficienti dati sugli effetti del fenoterolo bromidrato nel diabete mellito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori di DL₅₀ orale valutati nel topo adulto, nel ratto e nel coniglio sono nel range di 1600-7400 mg/kg e tra 150-433 mg/kg nei cani.

I valori DL₅₀ endovenosi per il topo, il ratto, il coniglio ed il cane sono tra 30 e 81 mg/kg. La tossicità acuta per via inalatoria è molto bassa nei ratti, nei cani e nelle scimmie. Sulla base degli studi clinici condotti, non è stata osservata mortalità a dosi somministrate per inalazione comprese tra 0,58 e 670 mg/kg.

Studi di tossicità a dose ripetuta sono stati effettuati nel topo, nel ratto e nel cane per periodi di tempo fino a 78 settimane e con varie vie di somministrazione (per via orale, sottocutanea, endovenosa, intraperitoneale, inalatoria).

Riassumendo, questi studi di tossicità hanno portato nelle rispettive specie a risultati tipici della somministrazione di β -simpaticomimetici (per esempio, deplezione del glicogeno epatico, ridotti livelli di potassio sierico, tachicardia).

Sono state osservate ipertrofia miocardica e/o lesioni nel ratto, nel topo, nel coniglio con varie vie di somministrazione a dosi > 1 mg/kg/giorno.

Nel cane - la specie più sensibile ai β -agonisti - queste lesioni sono state rilevate a dosi inalate > 0,019 mg/kg/giorno. Studi di tossicità sub-acuta per via inalatoria condotti nelle scimmie non hanno rivelato alcun effetto tossico correlato al farmaco.

In seguito ad inalazione, studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno mostrato alterazioni embriotossiche o teratogene la fertilità e l'accrescimento dei neonati non sono stati compromessi.

Per via orale a dosi fino a 40 mg/kg/giorno non si sono avuti effetti deleteri sulla fertilità dei maschi e delle femmine nei ratti (vedere paragrafo 4.6). Dosi per via orale fino a 25 mg/kg/giorno in conigli e fino a 38,5 mg/kg/giorno nei topi non hanno mostrato né effetti embriotossici né teratogeni.

Nei ratti sono stati osservati effetti tocolitici a dosi di 3,5 mg/kg/giorno per via orale e a 25 mg/kg/giorno leggermente aumentata la mortalità fetale e/o neonatale. Dosi estremamente alte di 300 mg/kg/giorno per via orale e di 20 mg/kg/giorno per via endovenosa hanno mostrato una percentuale più alta di malformazioni.

Il fenoterolo bromidrato non ha mostrato alcuna attività mutagena *in vitro* e *in vivo*.

Studi di cancerogenesi sono stati eseguiti in seguito a somministrazione orale (nel topo per 18 mesi, nei ratti per 24 mesi) e per somministrazione inalatoria (nei ratti per 24 mesi). A dosi orali di 25 mg/kg/giorno è stato osservato un aumento dell'incidenza del leiomioma uterino con attività mitotica variabile nei topi e del leiomioma mesovarico nei ratti. Questi risultati sono dovuti ad effetti causati dall'azione locale degli agenti β -adrenergici che agiscono sulla muscolatura liscia uterina nel topo e nel ratto.

Questi risultati non sono da ritenersi applicabili all'uomo.

Tutti gli altri casi di neoplasia osservati sono stati considerati comuni tipi di neoplasie che si verificano spontaneamente nei ceppi di animali usati e non hanno mostrato un aumento biologicamente rilevante nell'incidenza, in seguito a trattamento con fenoterolo.

In studi di tollerabilità locale, il fenoterolo bromidrato, somministrato con diverse vie di somministrazione (endovenosa, intrarteriosa, cutanea, oculare), è stato ben tollerato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propellente: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a)

altri eccipienti: acido citrico, **etanolo**, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione. Il contenitore è sotto pressione. Non deve essere forato o manomesso né esposto alla luce solare diretta, a fonti di calore o al gelo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dosberotec è una soluzione nella quale il fenoterolo bromidrato è completamente disciolto nella miscela di propellenti, etanolo ed acqua. È un liquido trasparente, incolore o quasi incolore, senza particelle sospese, contenuto in un contenitore sotto pressione monoblocco in alluminio con valvola erogatrice, munita di boccaglio.

Prodotto contenuto: 10 ml

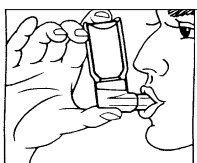
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il successo terapeutico dipende molto dal corretto impiego di Dosberotec. Si raccomanda quindi di attenersi esattamente alle seguenti istruzioni:

La prima volta che il contenitore sotto pressione viene usato azionare 2 volte a vuoto la valvola.

Per tutti gli usi successivi:

- 1) Togliere il coperchio di protezione.
- 2) Espirare profondamente.
- 3) Tenere l'inalatore sotto pressione come nella fig.1 e chiudere le labbra attorno al boccaglio, la freccia e il fondo del contenitore devono essere orientati verso l'alto.

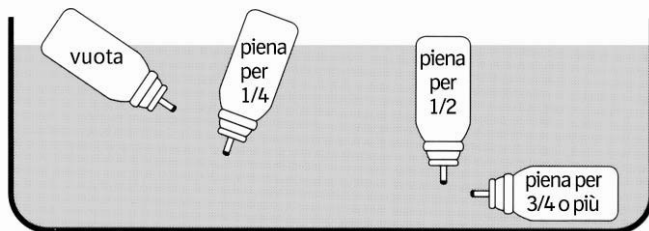


(fig. 1)

- 4) Inspirare il più profondamente possibile, premendo contemporaneamente con decisione la base del contenitore sotto pressione, per effettuare un'erogazione; trattenere per alcuni secondi il respiro, quindi togliere il boccaglio dalla bocca e espirare lentamente. Se è necessaria una seconda inalazione, ripetere i punti dal 2 al 4.
- 5) Dopo l'uso, rimettere il coperchio protettivo.
- 6) Dopo 3 giorni di non utilizzo, è necessario azionare a vuoto una volta la valvola.

Il contenitore non è trasparente. Non è pertanto possibile vedere quando è vuoto. L'inalatore sotto pressione eroga 200 dosi; dopo l'impiego di queste dosi, il contenitore sotto pressione può contenere ancora del liquido. Tuttavia l'inalatore va sostituito per avere la certezza di poter disporre della quantità necessaria per il trattamento.

Per controllare la quantità di prodotto presente nell'inalatore sotto pressione si può operare nel seguente modo: sfilare il contenitore sotto pressione dal boccaglio e metterlo in un contenitore pieno d'acqua; a seconda della posizione che il contenitore sotto pressione assume, si può fare una stima della quantità di prodotto ancora presente (fig. 2)

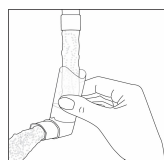


(fig. 2)

Pulire l'inalatore almeno una volta alla settimana.

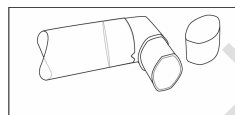
È importante mantenere il boccaglio del vostro inalatore costantemente pulito per garantire che il medicinale non si accumuli e lo ostruisca.

Per la pulizia, estrarre prima il coperchio di protezione e poi rimuovere il contenitore sotto pressione. Sciacquare con acqua calda l'inalatore fino a che non siano più presenti accumuli di farmaco e/o altri residui.



(fig. 3)

Dopo la pulizia scuotere l'inalatore e lasciarlo asciugare all'aria senza utilizzare alcun sistema di riscaldamento. Una volta che il boccaglio è asciutto, inserire il contenitore sotto pressione ed il coperchio di protezione.



(fig. 4)

ATTENZIONE:

Il boccaglio in plastica è stato progettato specificamente per Dosberotec 100 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione al fine di assicurare sempre il rilascio del corretto quantitativo di medicinale; pertanto, non deve essere usato con altre soluzioni pressurizzate per inalazione, né si deve usare un altro boccaglio per Dosberotec 100 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

Il contenitore è sotto pressione, pertanto non deve essere in alcun modo aperto con la forza o esposto a temperature superiori a 50 °C.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 023457171

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30.03.2001/01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dosberotec 1 mg/ml soluzione orale o da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione orale o da nebulizzare contengono:

Principio attivo: fenoterolo bromidrato 0,1 g.

Eccipienti con effetti noti: benzalconio cloruro, sodio edetato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale o da nebulizzare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dosberotec è un broncodilatatore indicato per:

- il trattamento sintomatico degli attacchi asmatici;
- la profilassi dell'asma da sforzo;
- il trattamento sintomatico dell'asma bronchiale e di altre affezioni broncopolmonari con broncospasmo reversibile quali la bronchite cronica ostruttiva. In tali affezioni va considerata l'opportunità di intraprendere una terapia antiinfiammatoria concomitante.

È inoltre indicato:

- per la "preparazione" (dilatazione bronchiale) e come coadiuvante della terapia aerosolica con antibiotici, secretolitici, corticosteroidi, acque termali;
- per la respirazione artificiale nei pazienti con componente broncospastica;
- per effettuare test broncodinamici nella diagnostica della funzionalità respiratoria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato sotto stretto controllo medico. Il trattamento domiciliare può essere raccomandato in pazienti quando un broncodilatatore a base di un beta agonista a rapida insorgenza d'azione, a basso dosaggio non abbia fornito un adeguato sollievo, dopo consulto con un medico esperto.

Può anche essere raccomandato in pazienti che abbiano necessità di un trattamento con un nebulizzatore per altre ragioni, ad esempio difficoltà di manipolazione della soluzione pressurizzata per inalazione o necessità di dosi maggiori in pazienti già trattati.

Il trattamento deve essere iniziato di solito con la più bassa dose raccomandata. Il dosaggio deve essere adattato alle esigenze individuali e adattati in base alla gravità dell'episodio acuto. La somministrazione deve essere interrotta quando viene raggiunto un sufficiente sollievo dai sintomi.

La dose può essere ripetuta ad intervalli di almeno 4 ore, se necessario.

Il dosaggio può dipendere anche dalle modalità di somministrazione e dalle caratteristiche del nebulizzatore. Anche la durata dell'inalazione può essere controllata dall'entità del volume di diluizione.

Se non prescritto diversamente dal medico è generalmente valida la seguente posologia:

Per uso orale:

Bambini

25-50 gocce 3 volte al giorno.

(20 gocce = 1 ml; 1 goccia = 0,05 mg di fenoterolo bromidrato)

Per uso orale, Dosberotec dovrebbe essere assunto preferibilmente prima dei pasti.

Per uso inalatorio:

Adulti (anche anziani) e ragazzi oltre i 14 anni:

a) Attacchi di asma

0,5 ml (10 gocce) sono sufficienti di solito per alleviare subito la sintomatologia. In casi gravi, dosi più alte fino a 1,25 ml (25 gocce) possono risultare necessarie. In casi particolarmente gravi, fino a 2,0 ml (40 gocce) possono essere somministrati sotto stretto controllo del medico.

b) Profilassi dell'asma da sforzo

0,5 ml (10 gocce) per ogni somministrazione fino a 4 volte al giorno.

c) Asma bronchiale

0,5 ml (10 gocce) per ogni somministrazione fino a 4 volte al giorno, se necessario.

Bambini tra 6 -14 anni

a) Attacchi di asma

0,25 - 0,5 ml (5 - 10 gocce) sono sufficienti di solito per alleviare subito la sintomatologia. In casi gravi, dosi più alte fino a 1 ml (20 gocce) possono risultare necessarie. In casi particolarmente gravi, fino a 1,5 ml (30 gocce) possono essere somministrati sotto stretto controllo del medico.

b) Profilassi dell'asma da sforzo

0,5 ml (10 gocce) per ogni somministrazione fino a 4 volte al giorno.

c) Asma bronchiale

0,5 ml (10 gocce) per ogni somministrazione fino a 4 volte al giorno, se necessario.

Bambini minori di 6 anni

Dosberotec non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai sei anni in quanto la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Dosberotec può essere somministrato usando un ampio range di nebulizzatori. L'esposizione sistemica e dei polmoni al medicinale è dipendente dal nebulizzatore utilizzato e, a seconda dell'efficienza del dispositivo, può essere maggiore rispetto alla stessa somministrata di Dosberotec soluzione pressurizzata per inalazione. Usando tende ad ossigeno, si consiglia di applicare un flusso di 6-8 litri/minuto (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri β -agonisti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- tachiaritmie.

L'uso orale è inoltre controindicato nell'ipertiroidismo, nel glaucoma e nell'ipertensione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nelle seguenti condizioni Dosberotec dovrebbe essere usato dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, specialmente quando vengono usate dosi superiori a quelle consigliate:

- insufficienza coronarica
- diabete mellito non sufficientemente controllato
- recente infarto miocardico
- gravi alterazioni a livello cardiovascolare
- feocromocitoma.

In caso di ipertiroidismo occorre cautela nella somministrazione per via inalatoria (mentre la somministrazione orale è controindicata).

Broncospasmo paradossso

Come per altri medicinali assunti per via inalatoria, Dosberotec può provocare broncospasmo paradossso che può costituire un rischio per la vita. In caso di broncospasmo paradossso, il

trattamento con Dosberotec deve essere interrotto immediatamente e sostituito con una terapia alternativa.

Dispnea

In caso di dispnea acuta o in rapido peggioramento il paziente deve essere informato di consultare immediatamente il medico.

Effetti cardiovascolari

Il trattamento con farmaci simpaticomimetici, incluso Dosberotec, può indurre effetti cardiovascolari.

Esistono evidenze da dati post-marketing e dati pubblicati in letteratura, di rari casi di ischemia miocardica associata all'impiego di beta-agonisti.

I pazienti affetti da gravi patologie cardiache preesistenti (ad esempio cardiopatia ischemica, aritmia

o scompenso cardiaco grave), che stanno assumendo Dosberotec, devono essere informati, affinché contattino immediatamente il medico, qualora manifestino dolore toracico o altri sintomi di peggioramento della malattia cardiaca.

Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione di sintomi quali dispnea e dolore toracico, in quanto potrebbero essere sia di origine cardiaca che respiratoria.

Ipokaliemia

Il trattamento con beta2-agonisti può determinare un'ipokaliemia, potenzialmente grave (vedere anche paragrafo 4.9).

Particolare cautela è necessaria nell'asma grave poiché questo effetto può essere potenziato da un trattamento concomitante con derivati xantинici, glucocorticosteroidi e diuretici. Inoltre l'ipossia può aggravare gli effetti dell'ipokaliemia sul ritmo cardiaco. In pazienti trattati con digossina l'ipokaliemia può determinare un aumento della predisposizione alle aritmie. In queste situazioni si raccomanda un monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

Avvertenze particolari per un uso regolare

- E' preferibile all'uso regolare del prodotto, il trattamento finalizzato al controllo dei sintomi.
- Deve essere valutata l'opportunità di intraprendere o incrementare, se già in corso, una terapia antiinfiammatoria (per esempio con corticosteroidi per via inalatoria) per controllare l'infiammazione delle vie aeree e prevenire, a lungo termine, danni polmonari.

Se l'ostruzione bronchiale peggiora, è inadeguato e potenzialmente pericoloso limitarsi ad aumentare la posologia di prodotti contenenti β_2 -agonisti come Dosberotec oltre la dose raccomandata per periodi di tempo prolungati. L'assunzione di crescenti quantità di prodotti contenenti β_2 -agonisti come Dosberotec per controllare i sintomi dell'ostruzione bronchiale può portare ad una diminuzione del controllo della malattia. In tale situazione, si dovrebbe rivedere lo schema terapeutico del paziente, e in particolare valutare l'adeguatezza della terapia antiinfiammatoria, al fine di evitare un peggioramento del controllo della malattia che costituisce un potenziale rischio per la vita del paziente.

Uso concomitante con broncodilatatori simpaticomimetici e anticolinergici

Eventuali altri broncodilatatori simpaticomimetici dovrebbero essere usati con Dosberotec sotto diretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, i broncodilatatori anticolinergici possono essere somministrati contemporaneamente a Dosberotec.

Popolazione pediatrica:

Dosberotec non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai sei anni in quanto la sicurezza

l'efficacia in questo gruppo di età non sono state stabilite.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 0,25 mg di benalconio cloruro per ml.

Dosberotec contiene benalconio cloruro, un conservante (antimicrobico) e disodio edetato, uno stabilizzante. Benalconio cloruro può causare sibilo e difficoltà respiratorie (broncospasmo), specialmente se soffre di asma.

Per chi svolge attività sportiva

Per quanto riguarda il contenuto di fenoterolo, l'uso di Dosberotec può determinare positività ai test per l'abuso di sostanze senza necessità terapeutica, ad esempio quelle utilizzate per il miglioramento delle prestazioni sportive (doping).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I farmaci β -adrenergici, anticolinergici, i derivati xantini (quali teofillina) possono aumentare gli effetti farmacologici di Dosberotec. La somministrazione concomitante di altri β -mimetici, anticolinergici ad azione sistemica e derivati xantini (come la teofillina) può comportare un aumento degli effetti indesiderati.

L'ipokaliemia indotta da beta2-agonisti può risultare aumentata dal trattamento concomitante con derivati xantini, corticosteroidi e diuretici. Si deve tenere conto di ciò in particolare nei pazienti affetti da grave ostruzione delle vie respiratorie.

In pazienti trattati con digossina l'ipokaliemia può determinare un aumento della predisposizione alle aritmie (vedere paragrafo 4.4).

Durante la somministrazione concomitante di β -bloccanti, può manifestarsi una riduzione potenzialmente grave della broncodilatazione. Agonisti β -adrenergici devono essere somministrati con cautela a pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino-ossidasi o con antidepressivi triciclici (anche durante le prime due settimane successive al termine della loro utilizzazione), dato che l'azione degli agonisti β -adrenergici può risultare potenziata. L'inalazione di anestetici a base di idrocarburi alogenati quali alotano, tricloroetilene ed enflurano può aumentare la suscettibilità agli effetti cardiovascolari dei β -agonisti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati preclinici e l'esperienza disponibile nell'uomo non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti dannosi di Dosberotec in gravidanza. Nonostante non siano mai stati segnalati effetti tossici, l'uso di Dosberotec durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, va riservato ai casi di assoluta necessità e dopo attenta valutazione da parte del medico del beneficio atteso in rapporto al possibile rischio per il feto.

Inoltre si deve tenere conto dell'effetto inibitorio del fenoterolo sulle contrazioni uterine.

Allattamento

Studi preclinici hanno mostrato che il fenoterolo è escreto nel latte materno. Non è stata stabilita la sicurezza di fenoterolo durante l'allattamento. Deve essere usata cautela quando Dosberotec viene somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per il fenoterolo. Gli studi non clinici condotti con il fenoterolo non hanno evidenziato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che nel corso degli studi clinici sono stati riportati sintomi quali vertigini. Pertanto si deve raccomandare cautela quando si guida un veicolo o si

utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali somministrati per via inalatoria, Dosberotec può mostrare sintomi da irritazione locale.

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100 < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000 < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000 < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Ipersensibilità, reazioni allergiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune: Ipokaliemia, anche grave.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Agitazione.

Non nota: Nervosismo.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Tremore.

Non nota: Cefalea, vertigini.

Patologie cardiache:

Non comune: Aritmia.

Non nota: Ischemia miocardica* (vedere paragrafo 4.4), tachicardia, palpitazioni.

*riportata come segnalazione spontanea post-marketing, pertanto con frequenza non nota.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Broncospasmo paradossale.

Comune: Tosse.

Non nota: Irritazione alla gola.

Patologie gastrointestinali:

Non comune: Nausea, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: Iperidrosi, reazioni cutanee come rash e orticaria.

Non comune: Prurito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: Spasmi muscolari, mialgia, debolezza muscolare, tremori muscolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non nota: Senso di debolezza.

Esami diagnostici:

Non nota: aumento della pressione arteriosa sistolica, diminuzione della pressione arteriosa diastolica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

- Sintomi

I sintomi attesi in caso di sovradosaggio sono quelli legati all'eccessiva stimolazione β -adrenergica, compreso l'accentuarsi di effetti farmacologici noti, cioè qualsiasi sintomo elencato tra gli effetti indesiderati, quali tachicardia, palpitazioni, tremore, ipertensione, ipotensione, aumento della pressione arteriosa differenziale, dolore anginoso, aritmie e arrossamenti cutanei improvvisi. Sono state anche osservate acidosi metabolica e ipokaliemia quando il fenoterolo è stato utilizzato in dosi maggiori di quelle raccomandate per le indicazioni autorizzate di Dosberotec.

- Terapia

Il trattamento con Dosberotec deve essere interrotto. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio acido-base ed elettrolitico.

Somministrazione di sedativi e nei casi gravi è necessario ricorrere a terapia intensiva.

I farmaci β -bloccanti, soprattutto β_1 -selettivi, sono indicati come antidoti specifici; tuttavia si deve tenere in considerazione la possibilità di un aumento dell'ostruzione bronchiale e la dose va attentamente valutata nei pazienti affetti da asma bronchiale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ad uso inalatorio per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi dei recettori β_2 -adrenergici.

Codice ATC: R03AC04.

Dosberotec è un efficace broncodilatatore per il trattamento dell'asma acuta e di altre condizioni caratterizzate da ostruzione reversibile delle vie respiratorie, come la bronchite cronica ostruttiva, con o senza enfisema polmonare. In seguito a somministrazione orale, Dosberotec agisce nel giro di pochi minuti, con una durata d'azione fino a 8 ore.

La broncodilatazione, indotta dall'inalazione di fenoterolo bromidrato nelle patologie polmonari ostruttive, avviene nel giro di pochi minuti. L'effetto broncodilatatore dura 3 - 5 ore.

Il fenoterolo bromidrato è un agente simpaticomimetico ad azione diretta che, alle dosi terapeutiche, agisce stimolando selettivamente i recettori β_2 . La stimolazione dei recettori β_1 si verifica a dosaggi più elevati.

L'occupazione dei recettori β_2 attiva l'adenilciclasi tramite una proteina G_S stimolatrice. L'aumento dell'AMP ciclico attiva la proteinchinasi A, che poi attua la fosforilazione delle proteine bersaglio nelle cellule della muscolatura liscia. Questo, a sua volta, porta alla fosforilazione della miosinchinasi a catena leggera, all'inibizione dell'idrolisi dei fosfoinositidi e all'apertura dei canali del potassio a larga conduttanza attivati dal calcio. Ci sono evidenze scientifiche che i "maxi-canali del potassio" possono essere direttamente attivati da una proteina G_S stimolatrice.

Il fenoterolo rilascia la muscolatura liscia bronchiale e vascolare e la preserva da sostanze che stimolano la broncocostrizione come istamina, metacolina, aria fredda, e allergeni (risposta precoce). Dopo somministrazione acuta viene inibito il rilascio di mediatori broncocostrittori e proinfiammatori dai mastociti. Inoltre, è stato dimostrato un aumento della clearance mucociliare dopo somministrazione di dosi di fenoterolo (0,6 mg).

Concentrazioni plasmatiche più alte, che vengono ottenute più frequentemente con la somministrazione per via orale, o meglio ancora per via endovenosa, inibiscono la motilità uterina. Inoltre a dosi maggiori si osservano effetti metabolici: lipolisi, glicogenolisi, iperglicemia e

ipokaliemia, quest'ultima provocata dall'aumento della captazione di K^+ principalmente nel muscolo scheletrico.

Gli effetti β -adrenergici sul cuore, quali l'aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità, sono provocati dagli effetti vascolari di fenoterolo, dalla stimolazione dei recettori β_2 cardiaci e, a dosi superiori a quelle terapeutiche, dalla stimolazione dei recettori β_1 .

Come con altri agenti beta-adrenergici è stato riportato un prolungamento del QTc.

Il tremore è un effetto dei β -agonisti osservato piuttosto frequentemente.

Negli studi clinici il fenoterolo ha mostrato di essere altamente efficace nel trattamento del broncospasmo manifesto. Esso previene la broncocostrizione dopo l'esposizione a vari stimoli, quali l'esercizio fisico e l'aria fredda, e la risposta precoce dopo esposizione ad allergeni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del fenoterolo sono state studiate in seguito a somministrazione endovenosa, inalatoria, e orale.

L'effetto terapeutico di Dosberotec è dovuto ad un'attività locale a livello delle vie respiratorie.

Quindi, le concentrazioni di medicinale nel plasma non sono necessariamente correlate ad un effetto broncodilatatorio.

Assorbimento

A seguito dell'inalazione, il 10 - 30% del principio attivo liberato dall'inalazione in funzione del metodo e del sistema di inalazione utilizzato, raggiunge il tratto inferiore dell'apparato respiratorio, mentre il resto si deposita nel tratto superiore e nella bocca. La biodisponibilità assoluta di fenoterolo, in seguito ad inalazione di Dosberotec soluzione pressurizzata per inalazione, è del 18,7%.

L'assorbimento dai polmoni, infatti, segue un andamento bifasico. Il 30% del fenoterolo bromidato viene assorbito velocemente con una emivita di 11 minuti, e il 70% viene assorbito lentamente con una emivita di 120 minuti.

Dopo somministrazione orale, viene assorbito circa il 60% della dose di fenoterolo bromidato.

La quantità di medicinale assorbita è ampiamente soggetta al metabolismo di primo passaggio epatico corrispondente ad una biodisponibilità orale di circa 1,5%.

Pertanto il contributo della porzione di medicinale ingerita è minore rispetto alla concentrazione di medicinale nel plasma a seguito di somministrazione per inalazione.

Distribuzione

Il fenoterolo si distribuisce ampiamente in tutto il corpo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa (V_{ss}) è 1,9 - 2,7 L / kg. La presenza di fenoterolo nel plasma dopo somministrazione endovenosa è adeguatamente descritta da un modello farmacocinetico a 3 compartimenti. Le emivite sono $t_{\alpha} = 0,42$ minuti, $t_{\beta} = 14,3$ minuti e $t_{\gamma} = 3,2$ ore. Il legame alle proteine plasmatiche è di 40- 55 %.

Biotrasformazione

Nell'uomo il fenoterolo subisce un intenso metabolismo da coniugazione con glucuronide e solfati.

Dopo la somministrazione orale, il fenoterolo è metabolizzato prevalentemente per sulfazione.

Questa inattivazione metabolica del composto correlato inizia già nella parete intestinale.

Eliminazione

La biotrasformazione del fenoterolo, inclusa l'escrezione biliare, rappresenta la maggior parte (circa 85%) della *clearance* totale media, che è 1,1-1,8 L / min in seguito a somministrazione endovenosa.

La *clearance* renale del fenoterolo (0,27 L / min) corrisponde a circa il 15% della *clearance* media totale di una dose disponibile a livello sistemico. La frazione di farmaco legato alle proteine plasmatiche, e insieme il valore di *clearance* renale suggeriscono una secrezione tubulare di fenoterolo oltre che una filtrazione glomerulare.

La radioattività totale escreta nelle urine dopo somministrazione endovenosa e orale è circa il 39% e

il 65% della dose, e la radioattività totale escreta nelle feci è rispettivamente il 40,2% e il 14,8% della dose nelle 48 ore. Lo 0,38% della dose viene escreto come composto correlato nelle urine in seguito a somministrazione orale, mentre il 15% viene escreto immodificato dopo somministrazione endovenosa. In seguito ad inalazione con un inalatore con dosatore, il 2% della dose è escreto invariato per via renale nelle 24 ore.

Nella forma non metabolizzata, il fenoterolo bromidrato può passare attraverso la placenta ed entrare nel latte materno.

Non ci sono dati sufficienti sugli effetti del fenoterolo bromidrato nel diabete mellito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo adulto, nel ratto e nel coniglio i valori di DL₅₀ orale valutati, sono nel range fra 1600 e 7400 mg/Kg, e tra 150 e 433 mg/Kg nei cani.

I valori di DL₅₀ endovenosi nel topo, nel ratto, nel coniglio e nel cane oscillano fra 30 e 81 mg/kg.

La tossicità acuta per via inalatoria è molto bassa nei ratti, nei cani e nelle scimmie. Sulla base degli studi clinici condotti, non è stata osservata mortalità a dosi somministrate per inalazione comprese tra 0,58 e 670 mg/kg.

Studi di tossicità a dose ripetuta sono stati effettuati nel topo, nel ratto e nel cane fino ad un periodo di 78 settimane e con varie vie di somministrazione (per via orale, sottocutanea, endovenosa, intraperitoneale e inalatoria).

Riassumendo, questi studi di tossicità condotti nelle rispettive specie hanno portato a risultati tipici della somministrazione di β -simpaticomimetici (per esempio deplezione del glicogeno epatico, riduzione dei livelli di potassio sierico, tachicardia).

Nel ratto, nel topo e nel coniglio sono state osservate ipertrofia e/o lesioni al miocardio somministrando per diverse vie, a dosi > 1 mg/kg /giorno.

Nel cane – la specie più sensibile ai farmaci β -adrenergici – le lesioni al miocardio sono state riscontrate a dosi inalate > di 0,019 mg/kg/giorno.

Gli studi di tossicità subacuta a seguito di somministrazione inalatoria nelle scimmie non hanno rivelato tossicità correlata direttamente alla sostanza.

Gli studi di tossicità riproduttiva, in seguito ad inalazione di Dosberotec, nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato effetti teratogeni o embriotossici e la fertilità e la gestazione non sono compromesse.

Dosi orali fino a 40 mg/kg/giorno non hanno evidenziato effetti deleteri sulla fertilità dei maschi e femmine nei ratti (vedere paragrafo 4.6). Dosi per via orale fino a 25 mg/kg/giorno nei conigli e fino a 38,5 mg/kg/giorno nei topi non hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni.

Nei ratti sono stati osservati effetti tocolitici a dosi di 3,5 mg/kg/giorno per via orale e a 25 mg/kg/giorno hanno evidenziato un leggero aumento della mortalità fetale e/o neonatale. Dosi estremamente elevate di 300 mg/kg/giorno per via orale e di 20 mg/kg/giorno per endovena, hanno rivelato un aumento del rischio di malformazioni.

Nei test in vitro e in vivo non è stata osservata l'attività mutagena del fenoterolo bromidrato.

Studi di carcinogenesi sono stati eseguiti in seguito a somministrazione orale (nel topo per 18 mesi, nei ratti per 24 mesi) e per somministrazione inalatoria (nei ratti per 24 mesi). A dosi orali di 25 mg/kg/giorno è stata evidenziata un' aumentata incidenza di leiomioma uterino con attività mitotica variabile nei topi e di leiomioma mesovariale nei ratti. Questi risultati sono dovuti a effetti causati dall'azione locale degli agenti β -adrenergici che agiscono sulla muscolatura liscia uterina nel topo e nel ratto.

Questi risultati non sono da ritenersi applicabili all'uomo.

Tutti gli altri casi di neoplasia osservati sono stati considerati di tipo comune, verificatesi spontaneamente nei ceppi animali utilizzati e non hanno mostrato un'aumentata incidenza biologicamente rilevante dovuta al trattamento con il fenoterolo bromidrato.

In studi di tollerabilità locale, il fenoterolo bromidrato, somministrato con diverse vie di somministrazione (endovenosa, intrarteriosa, cutanea, oculare), è stato ben tollerato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro, sodio edetato, acido cloridrico, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro da 20 ml, classe idrolitica III con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usa inalatorio:

La dose raccomandata deve essere diluita con soluzione fisiologica fino a un volume finale di 3-4 ml e nebulizzata per inalazione e fino a quando viene raggiunto un sufficiente sollievo dai sintomi; l'inalazione dura circa 6-7 minuti. La soluzione può anche non essere diluita. La soluzione deve essere preparata ogni volta prima dell'uso; eventuali residui devono essere gettati. In caso si abbiano particelle di 5 µm i dosaggi potrebbero essere ridotti.

La soluzione può essere somministrata in concomitanza con anticolinergici e mucolitici per cui è stata dimostrata la compatibilità: Atrovent, Mucosolvan, Bisolvon.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 023457068

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7.6.1984 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO