

BEROTEC®

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Aerossol - 100 mcg/dose

Berotec®

bromidrato de fenoterol

APRESENTAÇÕES

BEROTEC Solução aerossol (HFA)

Solução aerossol de 100 mcg/dose: frascos com 10 mL (200 doses) acompanhado de bocal

INALAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

BEROTEC Solução pressurizada para inalação (aerossol - HFA): Cada dose (puff) contém 100 mcg de bromidrato de fenoterol, correspondentes a 78,94 mcg de fenoterol.

Excipientes: ácido cítrico, álcool etílico, água purificada, norflurano (propelente HFA 134a). Teor Alcoólico: 30%
Cada vez que o inalador é pressionado, libera uma dose (puff) do medicamento.

1. INDICAÇÕES

BEROTEC é indicado para o tratamento sintomático da crise aguda de asma e 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 e pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que respondam ao tratamento com esteroides.

BEROTEC também é indicado para a profilaxia da asma induzida por exercício.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, BEROTEC demonstrou ser altamente eficaz em broncoespasmos¹ prevenindo a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos², como exercício físico³, ar frio e a fase precoce após a exposição à alérgenos.

Em um estudo randomizado, placebo controlado, duplo-cego e cruzado, dezoito adultos jovens asmáticos e sem outras comorbidades respiratórias ou prévias, foram divididos em três grupos: o primeiro com 24 mg de efedrina, o segundo 10 mg de fenoterol e o terceiro, placebo. As medicações foram administradas uma hora antes do exercício, havendo avaliações em 1, 3, 5, 7 e 9 horas após a administração da dose inicial. O fenoterol utilizado como medicação pré-exercício inibiu a broncoconstrição, enquanto efedrina e placebo não apresentaram efeitos significativos⁴.

Leclerc e cols (1997) demonstraram por meio de estudo clínico randomizado, duplo cego, cruzado, de curto prazo e comparativo entre 2 grupos de pacientes asmáticos (n=37 em cada grupo) de moderada a grave intensidade do quadro, a equivalência em relação à eficácia e segurança, assim como comportamento farmacocinético e farmacodinâmico comparáveis entre as duas apresentações com gás propelente diferentes: fenoterol 100 HFC e fenoterol CFC⁶.

Goldberg e cols (2000) em outro estudo comparativo duplo-cego, randomizado, com duração de 14 semanas objetivando avaliar segurança e eficácia de ambas apresentações de fenoterol 100 aerossol (HFA e CFC), verificaram que não há diferenças estatisticamente significativas, na população de 291 pacientes, entre ambas apresentações em relação à incidência de eventos adversos e curvas de VEF1 (5 e 30 minutos após inalação) durante o período estudado⁷.

Debelic e cols (1998) demonstraram eficácia e segurança comparáveis entre o formoterol e o fenoterol na prevenção do broncoespasmo secundário a exercícios em 14 asmáticos jovens com idade média de 14,5 anos em estudo duplo cego, randomizado e cruzado. Os autores concluíram que a eficácia e segurança de fenoterol e formoterol são comparáveis nas

24h (com doses equivalentes de 400 mcg e 24 mcg, respectivamente) quando usados 15 min. antes dos exercícios, com efeito prolongado do formoterol em razão de seu tempo de meia vida maior⁸.

Um estudo realizado com crianças de 6 a 13 anos demonstrou que a dose de 0,1 mg de fenoterol por via inalatória produziu broncodilatação eficaz, com aumento estatisticamente significativo no VEF1 em comparação com o basal ($p < 0,01$). Tal resultado valida o intervalo de dose de 0,1-0,8 mg de fenoterol como eficaz e seguro, pois não se observou aumento na frequência cardíaca com o uso dessas doses⁹. Outro estudo comprovou eficácia no tratamento sintomático da crise aguda de asma com fenoterol administrado por via inalatória em crianças de 7 a 14 anos¹⁰. Tal estudo evidenciou broncodilatação das vias áreas, incluindo as vias aéreas de pequeno calibre (medida pelo FEF25-75) e com rápido início de ação, de cerca de 5 minutos, nessa população¹⁰. Ressalta-se que a evidência científica da eficácia e segurança de Berotec em crianças com idade inferior a 6 anos é limitada, porém a ampla experiência clínica e artigos de revisão embasam o uso do medicamento nessa faixa etária¹¹.

1. Emirgil C, Palmer K, Voorhies L van, Wesson C, Sobol BJ. Fenoterol: clinical trial of a new long acting bronchodilator. *Ann Allergy* 1977; 39:415-417.
2. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(5):846-851.
3. Gehrke I, Boehm E, Sybrecht GW. Exercise induced asthma - prevention using fenoterol, disodium cromoglycate and in combination, a placebo controlled, double-blind comparison. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40, 129-134
4. Eggleston PA, McMahan SA. The effects of fenoterol, ephedrine and placebo on exercise-induced asthma. *Chest*. 1978 Jun; 73(6 Suppl):1006-8.
5. Vermeulen J, Boshof L, Lowe LS. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. 1999 Ann Cong of the European Respiratory Society, Madrid, 9 - 13 Oct 1999 *Eur Respir J* 14 (Suppl 30), 180S, Abstr P1267.
6. Leclerc V, Thebault JJ, Iacono P, Jirou-Najou JL. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Berlin, 20 - 24 Sep 1997 (Poster) 1997;
7. Goldberg J, Boehning W, Schmidt P, Freund E. Fenoterol hydrobromide delivered via HFA-MDI or CFC-MDI in patients with asthma: a safety and efficacy comparison. *Respir Med* 2000; 94 (10) :948 -953
8. Debelic M, Wegsollek I. Prevention of exercise-induced asthma by inhalation of formoterol and fenoterol. 3rd Int Cong on Pediatric Pulmonology, Monaco, Jun 1998 *Pediatr Pulmonol* 1999; (Suppl 18) :247
9. Blackhall MI, Macartney B, O'Donnell SR. A dose-response study on fenoterol (Berotec) solution by inhalation in asthmatic children. *Dev Pharmacol Ther.* 1983; 6(6):374-80.
10. Scalabrin M.F.D, Solé D., Naspitz, C.K. Efficacy and Side Effects of Beta2-Agonists by Inhaled Route in Acute Ashtma in Children: Comparison of Salbutamol, Terbutaline and Fenoterol. *Journal of Asthma*, 33(6), 407-415, 1996.
11. Gleiter CH. Fenoterol: Pharmacology and Clinical Use. *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17: 87-106.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BEROTEC é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições nas quais haja constrição reversível das vias aéreas, tais como bronquite obstrutiva crônica (com ou sem enfisema pulmonar). Após administração oral, BEROTEC age dentro de poucos minutos, com uma duração de ação de até 8 horas. Na administração de BEROTEC por inalação, a broncodilatação também ocorre em poucos minutos e dura de 3 a 5 horas.

BEROTEC tem como princípio ativo o bromidrato de fenoterol, que 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 tocolise). A ocupação de um receptor beta2 ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs. 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.

Farmacodinâmica

BEROTEC relaxa a musculatura lisa brônquica e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como, histamina, metacolina, ar frio e exposição à alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de

mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos são inibidas. Além disso, demonstrou-se um aumento no clearance mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6 mg).

Concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais frequentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração i.v., inibem a motilidade uterina. Também são observados, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalemia, sendo este último causado 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 intervalo QTc. Para soluções pressurizadas para inalação contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com solução para nebulização pode ser maior do que com doses recomendadas de solução pressurizada para inalação. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais frequentemente observado.

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 da droga não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

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 sendo posteriormente engolido.

A biodisponibilidade absoluta do fenoterol após a inalação de BEROTEC solução pressurizada para inalação 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 absorvida, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvida, vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

A concentração plasmática máxima (média geométrica) após inalação de dose única de 200 mcg de fenoterol pela solução pressurizada para inalação (HFA) foi de 66,9 pg/mL, com um valor de t_{max} de 15 minutos).

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose do bromidrato de fenoterol é absorvida. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 1,5%. As concentrações máximas plasmáticas são alcançadas após 1-2 horas. Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática é menor após a inalação.

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%.

Biotransformação: 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 aproximadamente 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. 0,38% da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral, enquanto 15% é excretada inalterada após administração endovenosa. 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 passar para o leite materno. Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BEROTEC é contraindicado para pacientes portadores de cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 as maiores doses recomendadas forem utilizadas.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios BEROTEC pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal BEROTEC deve ser imediatamente descontinuado e substituído por uma terapia alternativa.

Efeitos Cardiovasculares

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, doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo BEROTEC devem ser advertidos a 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.

Hipocalemia

O tratamento com beta2-agonistas pode provocar hipocalemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução em asma grave, pois a hipocalemia pode ser potencializada pela administração concomitante de derivados da xantina (como teofilina), glicocorticosteroides (como hidrocortisona) e diuréticos (como furosemida). Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipocalemia 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.

Dispneia aguda progressiva

O paciente deve ser orientado a consultar um médico imediatamente em caso de dispneia aguda ou de piora rápida da dispneia.

Advertências especiais no 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 corticosteroides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares em 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.

Uso concomitante com broncodilatadores simpaticomiméticos e anticolinérgicos

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

Interferência com exames laboratoriais ou de diagnóstico

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). Este medicamento pode causar doping.

BEROTEC solução para nebulização para uso oral contém o conservante cloreto de benzalcônio e o estabilizante edetato dissódico di-hidratado. Quando inalados estes componentes podem causar broncoconstrição em pacientes sensíveis com vias aéreas hiper-reativas.

Para administração exclusivamente por via oral deve-se considerar que este medicamento contém 24 mg de sódio por dose máxima recomendada, e deve ser levado em consideração por pacientes com uma dieta controlada de sódio.

Gravidez, Lactação e Fertilização

Gravidez

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

No período imediatamente anterior ao parto deve-se considerar o efeito inibidor de BEROTEC sobre as contrações uterinas.

Lactação

Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação. Deve-se ter cautela quando BEROTEC for administrado durante a amamentação.

Fertilidade

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.

BEROTEC está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de BEROTEC pode ser potencializado por beta-adrenérgicos (como fumarato de formoterol e salbutamol), anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio), e derivados da xantina (como teofilina). A administração concomitante de outros betamiméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina pode aumentar os efeitos colaterais.

Hipocalcemia induzida por beta-2-agonistas pode ser aumentada pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, corticosteroides e diuréticos. Isso deve ser levado em consideração particularmente em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.

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, como moclobemida e tranilcipromina) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina), 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O frasco do inalador está sob pressão e não deve de maneira alguma ser aberto à força, perfurado nem exposto a temperaturas acima de 50 °C.

O prazo de validade de BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA) é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA) se apresenta em um frasco de aço inox e apresenta odor de álcool.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA)

As doses recomendadas são:

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

Na maioria dos casos, a inalação de 1 dose (100 mcg) por via oral é suficiente para alívio imediato dos sintomas. Se não ocorrer melhora dos sintomas após cerca de 5 minutos, pode-se inalar uma segunda dose até um máximo de 8 doses por dia (máximo de 800 mcg/dia).

Não havendo alívio dos sintomas após 2 doses (200 mcg), poderão ser necessárias doses adicionais; neste caso é recomendado que os pacientes sejam orientados a procurar um médico ou dirigir-se ao hospital mais próximo imediatamente (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

1 a 2 doses (100 a 200 mcg) por via oral antes do exercício, até o máximo de 8 doses por dia (máximo de 800 mcg/dia).

BEROTEC solução pressurizada para inalação só é recomendado para crianças sob critério médico e sob supervisão de um adulto.

Modo de administração:

O uso correto do inalador é essencial para uma terapêutica bem sucedida, conforme detalhado a seguir:

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

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

1. Retire a tampa protetora.



(fig.1)

2. Expire profundamente.

3. Segure o inalador conforme demonstrado na fig. 1 e coloque os lábios sobre o bocal. A seta e a base do frasco devem estar apontando para cima.

4. Inspire o mais profundamente possível e ao mesmo tempo pressione firmemente a base do frasco, liberando uma dose. Segure a respiração por alguns segundos, remova o bocal e expire. Se for necessária uma segunda inalação, repita os passos de 2 a 4.

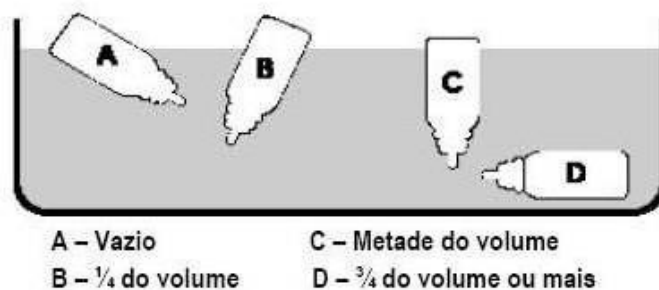
5. Recoloque a tampa protetora após o uso.

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

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

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

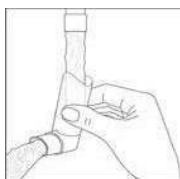
Remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um recipiente com água. O conteúdo pode ser estimado observando-se sua posição na água (ver fig. 2):



(fig. 2)

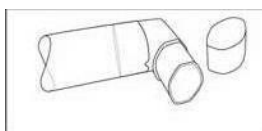
Limpe seu inalador pelo menos uma vez por semana.

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 retire a tampa protetora e remova o frasco do inalador. Enxágue todo o inalador com água morna até limpar toda medicação e/ou sujeira visível.



(fig. 3)

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



(fig. 4)

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como em toda terapia inalatória, BEROTEC pode provocar sinais de irritação local.

- Reação comum (1/100 e <1/10): tremor, tosse.
- Reação incomum (1/1.000 e <1/100): hipocalcemia, agitação, arritmia, broncoespasmo paradoxal, náuseas, vômitos, prurido.
- Reação com frequência desconhecida: hipersensibilidade, nervosismo, cefaleia, tonturas, isquemia miocárdica, taquicardia, palpitações, irritação da garganta, hiperidrose, reações cutâneas, rash, urticária, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular, aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: os sintomas esperados em superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremores, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor. Também foi observada acidose metabólica e hipocalcemia relacionada ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de BEROTEC.

Tratamento: O tratamento com BEROTEC deve ser interrompido. Deve ser considerado o monitoramento de equilíbrio ácido-base eletrolítico.

Administrar sedativos e; em casos graves, medidas de tratamento intensivo podem ser necessárias. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueador seletivo 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0006

Resp.: Helena M. O. S. Costa – CRF-SP nº 25.099

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77
SAC 0800 7016633

Fabricado por:

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

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica



04-4765709/HFA23-01

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/02/2023	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2023	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2023	Dizeres legais: Responsável técnico, Dados do importador/ detentor do registro	VPS	Solução aerossol
20/04/2021	1515778/21-4	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1515778/21-4	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
28/01/2019	0082867/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	0082867/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Alteração dos dados da Farmacêutica Responsável Técnica	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
23/09/2015	0846501/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	0846501/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2015	0686041/15-9	MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	03/08/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0242576/13-9	10227 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	10/08/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
27/03/2015	0272076/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	0714893/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	23/03/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução (gotas)
17/09/2013	07831510/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	07831510/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	Reenvio da Inclusão Inicial de Texto de Bula para adequação à formatação da RDC 47/09	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol

12/04/2013	0278678/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0278678/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	--	-----	-------------------------------------

BEROTEC[®]

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Aerossol - 100 mcg/dose

Solução Gotas - 5mg/mL

Berotec®

bromidrato de fenoterol

APRESENTAÇÕES

BEROTEC Solução (gotas)
Solução de 5mg/mL: frasco com 20 mL
USO ORAL OU INALATÓRIO

BEROTEC Solução aerossol (HFA)
Solução aerossol de 100 mcg/dose: frascos com 10 mL (200 doses) acompanhado de bocal
INALAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

BEROTEC Solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas): Cada ml (20 gotas) contém 5,0 mg de bromidrato de fenoterol (0,25 mg/gota), correspondentes a 3,95 mg de fenoterol.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico, água purificada.

BEROTEC Solução pressurizada para inalação (aerossol - HFA): Cada dose (puff) contém 100 mcg de bromidrato de fenoterol, correspondentes a 78,94 mcg de fenoterol.

Excipientes: ácido cítrico, álcool etílico, água purificada, norflurano (propelente HFA 134a). Teor Alcoólico: 30%
Cada vez que o inalador é pressionado, libera uma dose (puff) do medicamento.

1. INDICAÇÕES

BEROTEC é indicado para o tratamento sintomático da crise aguda de asma e 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 e pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que respondam ao tratamento com esteroides.

BEROTEC também é indicado para a profilaxia da asma induzida por exercício.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, BEROTEC demonstrou ser altamente eficaz em broncoespasmos¹ prevenindo a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos², como exercício físico³, ar frio e a fase precoce após a exposição à alérgenos.

Em um estudo randomizado, placebo controlado, duplo-cego e cruzado, dezoito adultos jovens asmáticos e sem outras comorbidades respiratórias ou prévias, foram divididos em três grupos: o primeiro com 24 mg de efedrina, o segundo 10 mg de fenoterol e o terceiro, placebo. As medicações foram administradas uma hora antes do exercício, havendo avaliações em 1, 3, 5, 7 e 9 horas após a administração da dose inicial. O fenoterol utilizado como medicação pré-exercício inibiu a broncoconstrição, enquanto efedrina e placebo não apresentaram efeitos significativos⁴.

Leclerc e cols (1997) demonstraram por meio de estudo clínico randomizado, duplo cego, cruzado, de curto prazo e comparativo entre 2 grupos de pacientes asmáticos (n=37 em cada grupo) de moderada a grave intensidade do quadro, a equivalência em relação à eficácia e segurança, assim como comportamento farmacocinético e farmacodinâmico comparáveis entre as duas apresentações com gás propelente diferentes: fenoterol 100 HFC e fenoterol CFC⁵.

Goldberg e cols (2000) em outro estudo comparativo duplo-cego, randomizado, com duração de 14 semanas objetivando avaliar segurança e eficácia de ambas apresentações de fenoterol 100 aerossol (HFA e CFC), verificaram que não há diferenças estatisticamente significativas, na população de 291 pacientes, entre ambas apresentações em relação à incidência de eventos adversos e curvas de VEF1 (5 e 30 minutos após inalação) durante o período estudado⁷.

Debelic e cols (1998) demonstraram eficácia e segurança comparáveis entre o formoterol e o fenoterol na prevenção do broncoespasmo secundário a exercícios em 14 asmáticos jovens com idade média de 14,5 anos em estudo duplo cego, randomizado e cruzado. Os autores concluíram que a eficácia e segurança de fenoterol e formoterol são comparáveis nas

24h (com doses equivalentes de 400 mcg e 24 mcg, respectivamente) quando usados 15 min. antes dos exercícios, com efeito prolongado do formoterol em razão de seu tempo de meia vida maior⁸.

Um estudo realizado com crianças de 6 a 13 anos demonstrou que a dose de 0,1 mg de fenoterol por via inalatória produziu broncodilatação eficaz, com aumento estatisticamente significativo no VEF1 em comparação com o basal ($p < 0,01$). Tal resultado valida o intervalo de dose de 0,1-0,8 mg de fenoterol como eficaz e seguro, pois não se observou aumento na frequência cardíaca com o uso dessas doses⁹. Outro estudo comprovou eficácia no tratamento sintomático da crise aguda de asma com fenoterol administrado por via inalatória em crianças de 7 a 14 anos¹⁰. Tal estudo evidenciou broncodilatação das vias áreas, incluindo as vias aéreas de pequeno calibre (medida pelo FEF25-75) e com rápido início de ação, de cerca de 5 minutos, nessa população¹⁰. Ressalta-se que a evidência científica da eficácia e segurança de Berotec em crianças com idade inferior a 6 anos é limitada, porém a ampla experiência clínica e artigos de revisão embasam o uso do medicamento nessa faixa etária¹¹.

1. Emirgil C, Palmer K, Voorhies L van, Wesson C, Sobol BJ. Fenoterol: clinical trial of a new long acting bronchodilator. *Ann Allergy* 1977; 39:415-417.
2. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(5):846-851.
3. Gehrke I, Boehm E, Sybrecht GW. Exercise induced asthma - prevention using fenoterol, disodium cromoglycate and in combination, a placebo controlled, double-blind comparison. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40, 129-134
4. Eggleston PA, McMahan SA. The effects of fenoterol, ephedrine and placebo on exercise-induced asthma. *Chest*. 1978 Jun; 73(6 Suppl):1006-8.
5. Vermeulen J, Boshof L, Lowe LS. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. 1999 Ann Cong of the European Respiratory Society, Madrid, 9 - 13 Oct 1999 *Eur Respir J* 14 (Suppl 30), 180S, Abstr P1267.
6. Leclerc V, Thebault JJ, Iacono P, Jirou-Najou JL. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Berlin, 20 - 24 Sep 1997 (Poster) 1997;
7. Goldberg J, Boehning W, Schmidt P, Freund E. Fenoterol hydrobromide delivered via HFA-MDI or CFC-MDI in patients with asthma: a safety and efficacy comparison. *Respir Med* 2000; 94 (10) :948 -953
8. Debelic M, Wegsollek I. Prevention of exercise-induced asthma by inhalation of formoterol and fenoterol. 3rd Int Cong on Pediatric Pulmonology, Monaco, Jun 1998 *Pediatr Pulmonol* 1999; (Suppl 18) :247
9. Blackhall MI, Macartney B, O'Donnell SR. A dose-response study on fenoterol (Berotec) solution by inhalation in asthmatic children. *Dev Pharmacol Ther.* 1983; 6(6):374-80.
10. Scalabrin M.F.D, Solé D., Naspitz, C.K. Efficacy and Side Effects of Beta2-Agonists by Inhaled Route in Acute Ashtma in Children: Comparison of Salbutamol, Terbutaline and Fenoterol. *Journal of Asthma*, 33(6), 407-415, 1996.
11. Gleiter CH. Fenoterol: Pharmacology and Clinical Use. *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17: 87-106.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BEROTEC é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições nas quais haja 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. Na administração de BEROTEC por inalação, a broncodilatação também ocorre em poucos minutos e dura de 3 a 5 horas.

BEROTEC tem como princípio ativo o bromidrato de fenoterol, que 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 tocolise). A ocupação de um receptor beta2 ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs. 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 Gs.

Farmacodinâmica

BEROTEC relaxa a musculatura lisa brônquica e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como, histamina, metacolina, ar frio e exposição à alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de

mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos são inibidas. Além disso, demonstrou-se um aumento no clearance mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6 mg).

Concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais frequentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração i.v., inibem a motilidade uterina. Também são observados, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalemia, sendo este último causado 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 supratrapêuticas, pelo estímulo do receptor beta1. Tal como com outros agentes beta-adrenérgicos, foi relatado prolongamento do intervalo QTc. Para soluções pressurizadas para inalação contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com solução para nebulização pode ser maior do que com doses recomendadas de solução pressurizada para inalação. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais frequentemente observado.

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 da droga não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

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 sendo posteriormente engolido.

A biodisponibilidade absoluta do fenoterol após a inalação de BEROTEC solução pressurizada para inalação 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 absorvida, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvida, vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

A concentração plasmática máxima (média geométrica) após inalação de dose única de 200 mcg de fenoterol pela solução pressurizada para inalação (HFA) foi de 66,9 pg/mL, com um valor de t_{max} de 15 minutos).

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose do bromidrato de fenoterol é absorvida. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 1,5%.

As concentrações máximas plasmáticas são alcançadas após 1-2 horas. Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática é menor após a inalação.

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%.

Biotransformação: 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 aproximadamente 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. 0,38% da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral, enquanto 15% é excretada inalterada após administração endovenosa. 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 passar para o leite materno. Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BEROTEC é contraindicado para pacientes portadores de cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 as maiores doses recomendadas forem utilizadas.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios BEROTEC pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal BEROTEC deve ser imediatamente descontinuado e substituído por uma terapia alternativa.

Efeitos Cardiovasculares

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, doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo BEROTEC devem ser advertidos a 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.

Hipocalemia

O tratamento com beta2-agonistas pode provocar hipocalemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução em asma grave, pois a hipocalemia pode ser potencializada pela administração concomitante de derivados da xantina (como teofilina), glicocorticosteroides (como hidrocortisona) e diuréticos (como furosemida). Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipocalemia 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.

Dispneia aguda progressiva

O paciente deve ser orientado a consultar um médico imediatamente em caso de dispneia aguda ou de piora rápida da dispneia.

Advertências especiais no 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 corticosteroides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares em 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.

Uso concomitante com broncodilatadores simpaticomiméticos e anticolinérgicos

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

Interferência com exames laboratoriais ou de diagnóstico

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). Este medicamento pode causar doping.

BEROTEC solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas) contém o conservante cloreto de benzalcônio e o estabilizante edetato dissódico di-hidratado. Quando inalados estes componentes podem causar broncoconstrição em pacientes sensíveis com vias aéreas hiper-reativas.

Para administração exclusivamente por via oral deve-se considerar que este medicamento contém 24 mg de sódio por dose máxima recomendada, e deve ser levado em consideração por pacientes com uma dieta controlada de sódio.

Gravidez, Lactação e Fertilização

Gravidez

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

No período imediatamente anterior ao parto deve-se considerar o efeito inibidor de BEROTEC sobre as contrações uterinas.

Lactação

Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação. Deve-se ter cautela quando BEROTEC for administrado durante a amamentação.

Fertilidade

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.

BEROTEC está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de BEROTEC pode ser potencializado por beta-adrenérgicos (como fumarato de formoterol e salbutamol), anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio), e derivados da xantina (como teofilina). A administração concomitante de outros betamiméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina pode aumentar os efeitos colaterais.

Hipocalcemia induzida por beta-2-agonistas pode ser aumentada pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, corticosteroides e diuréticos. Isso deve ser levado em consideração particularmente em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.

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, como moclobemida e tranilcipromina) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina), uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O frasco do inalador está sob pressão e não deve de maneira alguma ser aberto à força, perfurado nem exposto a temperaturas acima de 50 °C.

O prazo de validade de BEROTEC solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas) é de 36 meses e de BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA) é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

BEROTEC solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas) é um líquido claro, de incolor à quase incolor, isento de partículas.

BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA) se apresenta em um frasco de aço inox e apresenta odor de álcool.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BEROTEC solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas)

Para fins de cálculo da dosagem, considerar que 1 gota contém 0,25 mg de bromidrato de fenoterol (equivalente a 0,05 mL).

As doses devem ser adaptadas às necessidades individuais do paciente; os pacientes deverão ser mantidos sob supervisão médica durante o tratamento.

O frasco de BEROTEC solução (gotas) vem acompanhado de um moderno gotejador, de fácil manuseio: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada.

Para usar rompa o lacre da tampa, vire o frasco e mantenha-o na posição vertical. Para começar o gotejamento, bata levemente com o dedo no fundo do frasco e deixe gotejar a quantidade desejada.

BEROTEC solução (gotas) pode ser administrado por via oral ou diluído para inalação. Uso oral

BEROTEC solução para nebulização para uso oral é administrada como tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com estreitamento reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite crônica, se a opção de tratamento por inalação não puder ser considerada.

As doses recomendadas são:

- **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos:** 10 a 20 gotas (2,5 a 5 mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 6 a 12 anos:** 10 gotas (2,5 mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 1 a 6 anos:** 5 a 10 gotas (1,25 a 2,5 mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de até 1 ano:** 3 a 7 gotas (0,75 a 1,75 mg), 2 a 3 vezes ao dia.

Modo de administração:

BEROTEC solução para nebulização (gotas) para uso oral deve ser administrado preferencialmente antes das refeições.

Uso inalatório

BEROTEC solução para nebulização para inalação é administrado como tratamento sintomático da crise de asma aguda e outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica e profilaxia da asma induzida por exercício.

Se necessário, a dose pode ser repetida após intervalos de 4 horas, no mínimo. As doses recomendadas são:

a) Crises agudas de asma e outras condições com constrição reversível das vias aéreas

- **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade:** na maioria dos casos, 0,1 mL (2 gotas = 0,5 mg) é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,25 mL (5 gotas = 1,25 mg), podem ser necessárias. Nestes casos doses totais diárias de até 0,4 mL (8 gotas, 2 mg) podem ser administradas sob supervisão médica.

- **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,05-0,1 mL (1 a 2 gotas = 0,25 a 0,5 mg) é suficiente, em muitos casos, para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,2 mL por dose (4 gotas = 1 mg) podem ser necessárias. Em casos particularmente graves, até 0,3 mL por dose (6 gotas = 1,5 mg) até 3 vezes ao dia, a ser administrado sob supervisão médica.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

- **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade:** 0,1 mL (2 gotas = 0,5 mg) por administração, antes do exercício.

- **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,1 mL (2 gotas = 0,5 mg) por administração, antes do exercício.

c) Crianças menores de 6 anos (pesando até 22 kg)

Como a informação existente para este grupo etário é limitada, recomenda-se 0,05 mg de bromidrato de fenoterol por Kg de peso corporal por dose, e não mais que 0,2 mL (4 gotas = 1mg) por dose, até 3 vezes ao dia, a ser administrado unicamente sob supervisão médica. A dose diária de 0,15 mg/kg não deve ser excedida.

Modo de administração:

A dosagem pode depender do modo de inalação e das características do nebulizador utilizado. A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

O tratamento sempre deve ser iniciado com a menor dose recomendada.

BEROTEC solução para nebulização (gotas) pode ser usado com os diversos nebulizadores disponíveis no mercado. As exposições sistêmica e pulmonar do medicamento são dependentes do nebulizador utilizado e podem ser mais elevada do que com BEROTEC solução pressurizada para inalação, dependendo da eficiência do dispositivo.

Onde houver oxigênio instalado, a solução é melhor administrada com um fluxo de 6 a 8 litros/minuto.

BEROTEC solução para nebulização (gotas) pode ser inalado com agentes anticolinérgicos e secretomucolíticos compatíveis, como, por exemplo, Atrovent (brometo de ipratrópio), Mucosolvan (cloridrato de ambroxol) e Bisolvon (cloridrato de bromexina) soluções para inalação.

A dose recomendada deve ser diluída até um volume final de 3-4 mL de soro fisiológico e nebulizada e inalada até que se obtenha suficiente alívio dos sintomas. Não diluir o produto com água destilada.

A solução sempre deve ser diluída antes da utilização; as sobras devem ser descartadas.

BEROTEC solução pressurizada para inalação (HFA)

As doses recomendadas são:

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

Na maioria dos casos, a inalação de 1 dose (100 mcg) por via oral é suficiente para alívio imediato dos sintomas. Se não ocorrer melhora dos sintomas após cerca de 5 minutos, pode-se inalar uma segunda dose até um máximo de 8 doses por dia (máximo de 800 mcg/dia).

Não havendo alívio dos sintomas após 2 doses (200 mcg), poderão ser necessárias doses adicionais; neste caso é recomendado que os pacientes sejam orientados a procurar um médico ou dirigir-se ao hospital mais próximo imediatamente (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

1 a 2 doses (100 a 200 mcg) por via oral antes do exercício, até o máximo de 8 doses por dia (máximo de 800 mcg/dia).

BEROTEC solução pressurizada para inalação só é recomendado para crianças sob critério médico e sob supervisão de um adulto.

Modo de administração:

O uso correto do inalador é essencial para uma terapêutica bem sucedida, conforme detalhado a seguir:

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

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

1. Retire a tampa protetora.



(fig.1)

2. Expire profundamente.

3. Segure o inalador conforme demonstrado na fig. 1 e coloque os lábios sobre o bocal. A seta e a base do frasco devem estar apontando para cima.

4. Inspire o mais profundamente possível e ao mesmo tempo pressione firmemente a base do frasco, liberando uma dose. Segure a respiração por alguns segundos, remova o bocal e expire. Se for necessária uma segunda inalação, repita os passos de 2 a 4.

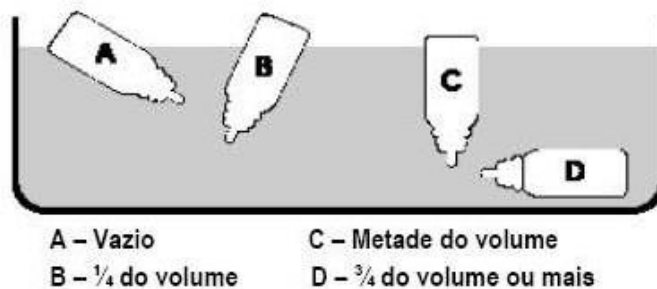
5. Recoloque a tampa protetora após o uso.

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

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

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

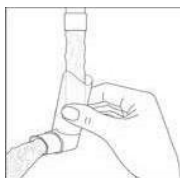
Remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um recipiente com água. O conteúdo pode ser estimado observando-se sua posição na água (ver fig. 2):



(fig. 2)

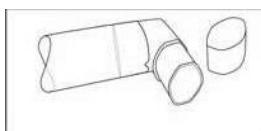
Limpe seu inalador pelo menos uma vez por semana.

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 retire a tampa protetora e remova o frasco do inalador. Enxágue todo o inalador com água morna até limpar toda medicação e/ou sujeira visível.



(fig. 3)

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



(fig. 4)

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como em toda terapia inalatória, BEROTEC pode provocar sinais de irritação local.

- Reação comum (1/100 e <1/10): tremor, tosse.
- Reação incomum (1/1.000 e <1/100): hipocalcemia, agitação, arritmia, broncoespasmo paradoxal, náuseas, vômitos, prurido.
- Reação com frequência desconhecida: hipersensibilidade, nervosismo, cefaleia, tonturas, isquemia miocárdica, taquicardia, palpitações, irritação da garganta, hiperidrose, reações cutâneas, rash, urticária, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular, aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: os sintomas esperados em superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremores, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor. Também foi observada acidose metabólica e hipocalcemia relacionada ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de BEROTEC.

Tratamento: O tratamento com BEROTEC deve ser interrompido. Deve ser considerado o monitoramento de equilíbrio ácido-base eletrolítico.

Administrar sedativos e; em casos graves, medidas de tratamento intensivo podem ser necessárias. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueador seletivo 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0006

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo - CRF-SP 22440

BEROTEC Solução para nebulização (gotas)

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

BEROTEC Solução pressurizada para inalação (aerossol - HFA)

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica



04-4765709/HFAS21-01

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/04/2021	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
28/01/2019	0082867/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	0082867/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Alteração dos dados da Farmacêutica Responsável Técnica	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
23/09/2015	0846501/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	0846501/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2015	0686041/15-9	MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	03/08/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução aerossol
14/08/2015	0725050/15-9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0242576/13-9	10227 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	10/08/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
27/03/2015	0272076/15-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	0714893/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	23/03/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução (gotas)
17/09/2013	07831510/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	07831510/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	Reenvio da Inclusão Inicial de Texto de Bula para adequação à formatação da RDC 47/09	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
12/04/2013	0278678/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0278678/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol