

Příloha č.3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls4312/2006, sukls4308/2006 a přílohy ke sp. zn sukls22191/2008, sukls 22193/2008.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SPIROPENT

Tablety

SPIROPENT

Sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje: Clenbuteroli hydrochloridum 0,020 mg
Pomocné látky: 1 tableta obsahuje 110 mg monohydrátu laktosy.

1 ml sirupu obsahuje: Clenbuteroli hydrochloridum 1µg
Pomocné látky: 5 ml sirupu obsahuje 1,4 g sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

- kulaté, ploché, bílé tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženým 59C, na druhé straně vyraženo logo výrobce

Sirup

- čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen k prevenci a dlouhodobé bronchodilatační léčbě bronchiálního astmatu a dalších stavů reverzibilní bronchiální obstrukce, jako je např. chronická obstrukční bronchitida.

O současné aplikaci protizánětlivé léčby je třeba uvažovat u pacientů s bronchiálním astmatem a/nebo u pacientů s CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí), pokud reagují na léčbu kortikosteroidy

4.2 Dávkování a způsob podání

Individuální dávkování přípravku Spiropent musí být lékařem stanoveno před zahájením léčby. Pacienti by měli být během léčby pravidelně kontrolováni (např. pravidelné měření vrcholové výdechové rychlosti pomocí výdecheměru - „peak-flow metru“).

Není-li lékařem předepsáno jinak, je pro dospělé a pro děti nad 12 let doporučena celková denní dávka 40 µg/den, rozdělená do dvou jednotlivých dávek (20 µg) a podávaných v dvanáctihodinových intervalech.

Při závažném bronchospazmu může být léčba zahájena dávkou až 80 µg/den; během léčby může být dávka postupně snižována na 20 µg/den (10 µg dvakrát denně).

Doporučená celková denní dávka pro děti do 12 let je 1,2 µg/kg tělesné hmotnosti (pohybuje se v rozmezí 0,8 - 1,5 µg/kg).

Vzhledem k nedostatku údajů by měly být děti mladší 6 let léčeni přípravkem Spiropent pouze pod lékařským dohledem.

Tablety

Dospělí a děti nad 12 let	20 µg (1 tableta) 2krát denně
Děti do 12 let	dle tělesné hmotnosti (viz níže)

Sirup

Děti 6 -12 let (22 - 35 kg)	15 ml (15 µg) 2krát denně
Děti 4 - 6 let (16 - 22 kg)	10 ml (10 µg) 2krát denně
Děti 2 - 4 roky (12 -16 kg)	7,5 ml (7,5 µg) 2krát denně
Děti 8 - 24 měsíců (8 -12 kg)	5 ml (5 µg) 2krát denně
Děti do 8 měsíců (4 - 8 kg)	2,5 ml (2,5 µg) 2krát denně

4.3 Kontraindikace

Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, tachyarytmie. Přecitlivělost na klenbuterol-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Přípravek je kontraindikován v případě vzácných vrozených onemocnění, při nichž nemohou být užívány některé pomocné látky (viz bod „Zvláštní opatření a opatření pro použití“).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání přípravku Spiropent s jinými beta-agonisty s bronchodilatačním účinkem vyžaduje přísný lékařský dohled. Anticholinergní bronchodilatační přípravky však mohou být inhalovány současně.

Perorální podávání přípravku Spiropent není vhodné pro symptomatickou léčbu akutních astmatických záchvatů.

V následujících případech může být Spiropent podáván pouze po pečlivém zvážení terapeutického prospěchu a rizika:

u pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitus, nedávno prodělaným infarktem myokardu, při závažných organických srdečních nebo cévních poruchách, při feochromocytomu a hypertyreóze.

Kardiovaskulární účinky se mohou vyskytovat u sympatomimetik, včetně přípravku Spiropent. Existují důkazy z post-marketingových dat a publikované literatury o vzácných výskytech ischemie myokardu spojené s β-agonisty. Pacienti se závažným srdečním onemocněním (např. ischemickou srdeční poruchou, arytmií nebo závažným srdečním selháním), kteří užívají Spiropent, musí být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví bolest na hrudi nebo jiné symptomy zhoršení srdečního onemocnění. Musí se dávat pozor na hodnocení takových příznaků jako je dyspnoe a bolest na hrudi, protože mohou být respiračního nebo kardiálního původu.

V případě akutní a rychle se zhoršující dušnosti musí být okamžitě vyhledána lékařská pomoc.

Při dlouhodobém podávání je třeba zvážit současné podávání protizánětlivých přípravků (inhalačních kortikosteroidů), případně zvýšení jejich dávek, k dosažení kontroly zánětu dýchacích cest a prevenci jejich dlouhodobého poškozování.

Pokud se bronchiální obstrukce zhoršuje, je nevhodné a případně i riskantní po delší dobu podávat vyšší než doporučené dávky beta₂-agonistů (např. Spiropent). Pravidelné užívání zvyšujících se dávek beta₂-agonistů nutných ke kontrole symptomů bronchiální obstrukce může znamenat ztrátu kontroly nad průběhem onemocnění. V takovém případě je vhodné

terapii přehodnotit, zejména zvážit vhodnost protizánětlivé terapie, a předejít tak případným stavům ohrožujícím život pacienta.

Léčba beta₂-agonisty může vyvolat potenciálně závažnou hypokalemii. Zvýšená opatrnost je nutná u těžkých forem astmatu, protože tento nežádoucí účinek může být zesílen současným podáváním derivátů xantinu (theofylin), kortikosteroidů a diuretik. Současná hypoxie může zvyšovat účinky hypokalemie na srdeční činnost. V těchto případech je doporučeno monitorování plazmatických hladin draslíku.

Užívání klenbuterolu vede k pozitivnímu nálezu při zneužití jako dopingové látky, např. pro zlepšení sportovního výkonu.

Tablety:

Jedna tableta obsahuje 109,98 mg laktózy (440 mg laktózy v maximální doporučené denní dávce).

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, např. galaktosemie, nesmí tento přípravek užívat.

Sirup:

5 ml sirupu obsahuje 1,4 g sorbitolu (22,4 g sorbitolu v maximální doporučené denní dávce). Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance fruktózy nesmí tento přípravek užívat.

Přípravek může mít také slabý laxativní účinek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Beta-agonisté, anticholinergika, xantinové deriváty (theofylin) a kortikosteroidy mohou zesilovat účinek přípravku Spiropent. Současné podávání jiných beta-agonistů, systémově vstřebávaných anticholinergik a xantinových derivátů (theofylinu) může zhoršovat nežádoucí účinky přípravku Spiropent.

Beta-blokátory a Spiropent vykazují vzájemný antagonismus.

Beta₂-agonisté by měly být se zvláštní opatrností podávány pacientům, kteří jsou současně léčeni inhibitory monoaminoxidázy nebo tricyklickými antidepresivy, protože účinek beta₂-agonistů může být zvýšen .

Inhalace anestetik na bázi halogenových uhlovodíků, např. halothan, trichlorethylen a enfluran, může zvyšovat citlivost myokardu k arytmiogenním účinkům beta₂-agonistů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Existují omezené údaje týkající se podávání přípravku Spiropent těhotným ženám. Zejména v období před porodem je nutné vzít v úvahu inhibiční efekt přípravku Spiropent na děložní kontrakce.

Neklinické studie reprodukční toxicity neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, ledaže by byla překročena maximální doporučená denní dávka (Maximum Recommended Human Daily Dose, MRHDD) 1000x.

Neklinické studie prokázaly, že klenbuterol je vylučován do mateřského mléka. Pokud je indikována léčba přípravkem Spiropent, je nutné kojení ukončit.

Nebyly provedeny žádné studie fertility. Neklinické studie neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na plodnost.

Z bezpečnostních důvodů není vhodné užívat přípravek Spiropent během těhotenství a kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku SPIROPENT na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti by měli být poučeni, že se mohou během užívání přípravku Spiropent objevit nežádoucí účinky jako závrať. Proto je třeba opatrnost při řízení auta nebo obsluze strojů. Pokud pacient pocítí závrať, nesmí řídit auto ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle výskytu za použití následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Spiropent může, podobně jako ostatní beta₂-agonisté, vést ke vzniku potenciálně závažné hypokalemie.

Srdeční poruchy:

Časté: palpitace

Méně časté: arytmie, tachykardie

Není známo: ischemie myokardu

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, třes

Méně časté: závratě

Gastrointerstinální poruchy:

Časté: nauzea

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: svalové spazmy, bolest svalů

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hypokalemie

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: hypersenzitivita

Psychiatrické poruchy:

Časté: neklid

Méně časté: nervozita

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování odpovídají nadměrné beta-adrenergní stimulaci. Patří sem účinky zmíněné v předchozí kapitole nežádoucích účinků, hyperglykemie, hypertenze, hypotenze, rozšíření diference mezi diastolickým a systolickým tlakem, anginózní bolesti, arytmie.

Terapie

Terapie spočívá v přerušení podávání přípravku Spiropent a odpovídající symptomatické léčbě. Podávání sedativ, trankvilizérů, v závažných případech intenzivní terapie.

Jako specifická antidota lze použít neselektivní beta-blokátory, např. propranolol. Musí být však pamatováno na možné zhoršení bronchiální obstrukce a dávka beta-blokátorů musí být proto pečlivě stanovena u pacientů s bronchiálním astmatem.

Léčba předávkování antidoty má být prováděna v krátkých intervalech, v závislosti na příznacích.

Působení přípravku Spiropent (klenbuterolu) však může převážit nad účinkem antidota, a je proto nutné aplikaci beta-blokátoru opakovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bronchodilatancia, antiastmatika, selektivní beta₂-agonisté
ATC kód: R03CC13

Spiropent je účinný bronchodilatační přípravek určený k léčbě astmatu a obdobných stavů s reverzibilním zúžením dýchacích cest. Vyvolává selektivní stimulaci beta₂-receptorů a dále je i parciální agonista. Tyto vlastnosti přispívají k nízkému výskytu nežádoucích účinků. Spiropent se od ostatních beta₂-agonistů liší rychlou a úplnou absorpcí po perorálním a inhalačním podání, nízkou účinnou dávkou, dlouhým biologickým poločasem a pouze malým metabolizovaným podílem. Po perorálním podání nastupuje účinek přípravku Spiropent během 5 - 20 minut s přetrváním účinku po dobu až 14 hodin. Po inhalačním podání nastupuje účinek během 5 minut.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po perorálním nebo inhalačním podání se klenbuterol rychle a úplně absorbuje.

Po jednorázovém perorálním podání 20 µg nebo 40 µg klenbuterol-hydrochloridu je dosaženo maximální plasmatické koncentrace 0,1 ng/ml a 0,2 ng/ml po 120 až 180 minutách. Dávkovací interval po 12 hodinách je dostatečný pro udržení účinné plasmatické hladiny.

Při perorálním podávání doporučených dávek přípravku Spiropent je rovnovážného stavu plasmatických koncentrací (0,2 – 0,3 ng/ml) dosaženo přibližně za 4 dny. Při podávání vyšších počátečních dávek může být rovnovážného stavu dosaženo rychleji.

Farmakokinetická závislost na velikosti dávky po opakovaném podání přípravku Spiropent je v terapeutickém rozmezí lineární.

Vazba na plasmatické proteiny je 45-68%. Distribuční objem klenbuterolu v rovnovážném stavu (V_{ss}) je 272,5 l, určeno podle kompartmentové analýzy.

Metabolismus a vylučování

K vylučování dochází zejména močí (87% během 168 hodin po podání).

Spiropent je vylučován převážně v nezměněné formě.

Celková clearance klenbuterolu je 110,5 ml/min a renální clearance je 50,9 ml/min.

Konečný poločas plasmatické eliminace 34 hodin byl určen kompartmentovou analýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Klenbuterol vykazoval střední až vysokou akutní toxicitu. Při perorálním podávání se hodnoty LD₅₀ pohybují od 176 mg/kg u myši do 800 mg/kg u psů. Intravenózní hodnoty LD₅₀ se pohybují od 13 mg/kg u králíků do 37,5 - 60 mg/kg u psů. Hlavními příznaky toxicity jsou letargie, ataxie, křeče, tachypnoe, dušnost.

Při studiích toxicity opakovaně perorálně podávaného přípravku potkanům a psům byl zjištěn vznik na dávce závislé myokardické nekrózy a/nebo zjizvení myokardu, k jejichž výskytu došlo u potkanů při podání dávky od 1 mg/kg/den a vyšší a u psů při dávce 0,1 mg/kg/den a vyšší. Při inhalačním podávání nebyla kardiotoxicita pozorována u opic v dávkách dosahujících 0,15 mg/kg/den a u potkanů do výše 0,02 mg/kg /den, vyskytla se ale u potkanů v dávce 2,58 mg/kg/den. Léze myokardu jsou považovány za účinky třídy beta-mimetik, zejména díky reflexní tachykardii vedoucí ke sníženému zásobování kyslíkem.

Ve studiích toxicity na reprodukci potkanů a králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky nebo embryotoxicita při perorálním podávání dávek do 1 mg/kg/den, resp. 0,3 mg/kg/den; stejně tak při inhalačním podávání 0,078 mg/kg/den, resp. 0,3 mg/kg/den. Perorální dávky 0,015 mg/kg/den neovlivnily plodnost, reprodukční schopnosti ani peri a postnatální vývoj potkanů.

Nadměrně vysoké dávky > 10 mg/kg/den, překračující maximální doporučenou denní dávku u pacientů (0,06 mg) více než 1000x (na základě dávek v mg/m² u zvířat a lidí), prokázaly

toxické účinky pro matku, plod a embryo a ve stejné míře i teratogenní účinky pro oba druhy.

Na základě zjištěných teratogenních účinků u potkanů a králíků byla hodnota NOAEL (no observed adverse effect level) versus MRHDD upravena na 135 a maximální doporučená denní dávka u pacientů na 270 (na základě dávek v mg / m² u zvířat a člověka).

Teratogenní účinek odpovídá obdobným účinkům jiných beta-mimetik (kostovertebrální syndrom).

Mutagenní nebo klastogenní aktivita klenbuterolu nebyla zjištěna ani in vitro ani in vivo. Amesův test, lymfom u myši (L5178Y buněk) a mikronukleární testy byly negativní. Účinky klenbuterolu nevedou ke vzniku mutantů (HGPRT deficitních - V79) nebo chromozomálních odchylek v kulturách ovariálních buněk čínské křečka.

V cytogenetické studii s lidskými lymfocyty byly zjištěny pouze hraniční hodnoty pro vyvolání strukturálních chromozomálních aberací. Nicméně data nesplňují kritéria klastogenicity.

Ve studiích kancerogenity nebyl u potkanů a myši prokázán tumorogenní ani kancerogenní potenciál v dávkách až do 25 mg/kg/den, s výjimkou výskytu mesovariálních leiomyomů u kmene potkanů Sprague Dawley (SD). Tento druh nádoru se vyskytuje po podání beta-mimetik u některých specifických kmenů potkanů a jeho výskyt není považován za rizikový faktor pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, povidon, magnesium-stearát

Sirup

Hyetelosa, nekystalizující sorbitol 70%, glycerol 85%, propylenglykol, kyselina vinná, natrium-benzoát, aroma grenadina, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Tablety: 3 roky

Sirup: 5 let, po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tablety: Při teplotě do 25°C.

Sirup: Při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety: Neprůhledný bílý PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50 a 100 tablet

Sirup: Hnědá skleněná lahvička, bezpečnostní polypropylenový uzávěr s LDPE vložkou,

plastová odměrná nádobka (1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml), krabička

Velikost balení: 100 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim am Rhein, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Spiropent, tbl. 14/156/81-C

Spiropent, sir. 14/157/81-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.09.1981 / 30.6.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU : 30.6.2010