

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного препарата  
**Беротек®**

**Регистрационный номер:** П N015273/01

**Торговое наименование препарата:** БЕРОТЕК

**Международное непатентованное наименование:** Фенотерол

**Лекарственная форма:** раствор для ингаляций

**Состав:**

1 мл раствора для ингаляций (= 20 капель) содержит:

*Действующее вещество:* фенотерола гидробромид 1 мг;

*Вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид 0,1 мг, динатрия эдетата дигидрат 0,5 мг, натрия хлорид 8,60 мг, хлористоводородная кислота 1н (для доведения pH 3,2) 0,946 мг, вода очищенная до 1,00 мл.

**Описание:** Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, свободная от частиц. Запах почти неощутимый.

**Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство –  $\beta_2$ -адреномиметик селективный

**Код АТХ:** R03AC04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Препарат БЕРОТЕК является эффективным бронхолитическим средством для предупреждения и купирования приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и других состояниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как хронический обструктивный бронхит (с наличием или без эмфиземы легких).

Фенотерол является селективным стимулятором  $\beta_2$ -адренорецепторов в терапевтическом диапазоне доз. Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов происходит при применении более высоких доз препарата. Связывание с  $\beta_2$ -адренорецепторами активирует аденилатциклазу через стимуляторный  $G_s$ -белок с последующим увеличением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназу А, последняя лишает миозин способности соединяться с актином, что вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и защищает от бронхоконстрикторных стимулов, таких как гистамин, метахолин, холодный воздух и аллергены (ранний ответ). Кроме того, фенотерол тормозит высвобождение из тучных клеток бронхоконстрикторных и провоспалительных медиаторов. Усиление мукоцилиарного клиренса продемонстрировано после применения фенотерола (в дозе 0,6 мг).

За счет стимулирующего влияния на  $\beta_1$ -адренорецепторы фенотерол может оказывать действие на миокард (особенно в дозах, превышающих терапевтические), вызывая учащение и усиление сердечных сокращений.

Фенотерол быстро купирует бронхоспазм различного генеза. Бронходилатация развивается в течение нескольких минут после ингаляции и продолжается 3–5 часов.

Также предварительная ингаляция фенотерола предотвращает бронхоконстрикцию, которая возникает под воздействием различных стимулов, таких как физическая нагрузка, холодный воздух и аллергены (ранний ответ).

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

После ингаляции 10–30% активного вещества, высвобождаемого из аэрозольного препарата, достигает нижних дыхательных путей в зависимости от техники ингаляции и используемой ингаляционной системы. Остальная часть оседает в верхних дыхательных путях и во рту, а затем проглатывается.

Абсолютная биодоступность фенотерола после ингаляции дозированного аэрозоля составляет 18,7%. Абсорбция фенотерола из легких двухфазная: 30% дозы абсорбируется быстро (время полувыведения 11 мин), а 70% – медленно (время полувыведения 120 мин). Максимальная концентрация в плазме после ингаляции 200 мкг фенотерола составляет 66,9 пг/мл (время достижения максимальной концентрации в плазме  $t_{max}$  15 мин).

После перорального введения абсорбируется приблизительно 60% дозы фенотерола гидробромида. Абсорбированное количество подвергается экстенсивной первой фазе метаболизма в печени, в итоге пероральная биодоступность составляет приблизительно 1,5%, и ее вклад в концентрацию фенотерола в плазме после ингаляции является небольшим.

### *Распределение*

Распределение фенотерола в плазме после внутривенного введения адекватно описывает трехкамерная фармакокинетическая модель (период полувыведения составляет  $t_\alpha = 0,42$  мин,  $t_\beta = 14,3$  мин и  $t_\gamma = 3,2$  ч). Объем распределения фенотерола при постоянной концентрации после внутривенного введения ( $V_{ss}$ ) составляет 1,9–2,7 л/кг, связывание с белками плазмы – от 40 до 55%.

### *Биотрансформация*

Фенотерол подвергается интенсивному метаболизму в печени путем конъюгации до глюкуронидов и сульфатов. Проглоченная часть дозы фенотерола метаболизируется преимущественно путем сульфатирования. Эта метаболическая инактивация исходного вещества начинается уже в стенке кишечника.

### *Выведение*

Фенотерол выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Биотрансформации, включая выделение с желчью, подвергается основная часть – приблизительно 85%. Выделение фенотерола с мочой (0,27 л/мин) соответствует приблизительно 15% от среднего общего клиренса системно доступной дозы. Объем почечного клиренса свидетельствует о канальцевой секреции фенотерола дополнительно к гломерулярной фильтрации. После ингаляции 2% дозы выделяется через почки в неизменном виде в течение 24 часов.

Фенотерола гидробромид в неизменном виде может проникать через плацентарный барьер и попадать в грудное молоко.

### **Показания к применению**

- Приступы бронхиальной астмы или иные состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.
- Профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения.
- В качестве бронхорасширяющего средства перед ингаляцией других лекарственных средств (антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикостероидов).
- Проведение бронходилатационных тестов при исследовании функции внешнего дыхания.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к фенотеролу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахиаритмия.

### **С осторожностью**

При следующих состояниях препарат БЕРОТЕК следует использовать только после тщательной оценки пользы/риска лечения, особенно если применяются максимальные рекомендованные дозы:

артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, гипертиреоз, гипокалиемия, недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение последних 3-х месяцев), тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, такие как хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, заболевания коронарных

артерий, пороки сердца (в том числе аортальный стеноз), выраженные поражения церебральных и периферических артерий, феохромоцитомы, детский возраст до 6 лет.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Результаты доклинических исследований в сочетании с имеющимся опытом клинического применения препарата не выявили никаких нежелательных явлений во время беременности. Тем не менее, следует с осторожностью применять препарат при беременности, особенно в первом триместре, в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Следует учитывать ингибирующий эффект фенотерола на сократительную активность матки.

### *Лактация*

Доклинические исследования показали, что фенотерол проникает в грудное молоко. Безопасность препарата в период грудного вскармливания не изучена. В период грудного вскармливания применение препарата возможно в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребёнка.

### *Фертильность*

Клинические данные о воздействии фенотерола на фертильность отсутствуют. Доклинические исследования фенотерола не показали неблагоприятного воздействия на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом БЕРОТЕК проводят ингаляционно с использованием имеющихся в продаже небулайзеров. Легочная депозиция и системная биодоступность препарата зависят от используемого небулайзера и могут быть выше, чем при применении дозированного аэрозоля Беротек Н. При использовании стационарного источника кислорода раствор лучше всего ингалировать при скорости потока 6–8 л/мин.

При дозировании следует учитывать, что 20 капель составляют 1 мл, при этом 1 капля содержит 50 мкг фенотерола гидробромида. Рекомендуемую дозу препарата БЕРОТЕК разводят в камере небулайзера 0,9% раствором натрия хлорида до конечного объема 3–4 мл и ингалируют до достижения достаточного облегчения симптомов. БЕРОТЕК нельзя разводить дистиллированной водой. Раствор разводят каждый раз непосредственно перед применением; остатки приготовленного раствора выливают.

БЕРОТЕК раствор можно ингалировать одновременно с антихолинергическими и муколитическими препаратами, для которых была доказана совместимость с ним – растворов для ингаляции Атровент (ипратропия бромид) и Лазолван (амброксол).

Лечение препаратом БЕРОТЕК должно начинаться и проводиться под наблюдением

медицинского персонала, например, в условиях клиники. Лечение в домашних условиях может быть рекомендовано пациентам после консультации врача в случаях, когда применение с помощью дозированного аэрозоля низких доз быстродействующего бронходилататора – бета-агониста (такого как Беротек Н) оказалось недостаточным для облегчения состояния. Также оно может быть рекомендовано пациентам, нуждающимся в небулайзерной терапии по другим причинам, например, в случае проблем с применением дозированных аэрозолей или при необходимости назначения более высоких доз.

Лечение обычно следует начинать с минимальных рекомендуемых доз. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от потребностей пациента и корректироваться в зависимости от тяжести острого эпизода. Прием препарата должен быть прекращен при достижении достаточного облегчения симптомов.

При необходимости дозу можно применить повторно не менее чем через 4 часа.

Доза может зависеть от способа ингаляции и характеристик используемого небулайзера. Продолжительность ингаляции может контролироваться объемом разведения препарата.

#### **Рекомендуются следующие режимы дозирования:**

##### ***Взрослые (включая больных старше 75 лет) и подростки старше 12 лет:***

##### ***а) Приступы бронхиальной астмы и другие состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей***

Ингаляционно. 0,5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) в большинстве случаев достаточно для немедленного облегчения симптомов; при необходимости повторного назначения препарата до 4 раз в день следует рассмотреть уменьшение индивидуальных доз в зависимости от эффективности небулайзера;

в тяжелых случаях (например, для большинства пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии) могут потребоваться более высокие дозы – 1–1,25 мл (20–25 капель = 1000–1250 мкг фенотерола гидробромида);

в исключительно тяжелых случаях под наблюдением врача могут вводиться дозы до 2 мл (40 капель = 2000 мкг фенотерола гидробромида);

##### ***б) Профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения***

Ингаляционно 0,5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до физической нагрузки.

##### ***Дети от 6 до 12 лет (с массой тела около 22–36 кг):***

##### ***а) Приступы бронхиальной астмы и другие состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей:***

Ингаляционно. 0,25–0,5 мл (5–10 капель = 250–500 мкг фенотерола гидробромида) в большинстве случаев достаточно для немедленного облегчения симптомов;

при необходимости повторного назначения препарата до 4 раз в день следует рассмотреть уменьшение индивидуальных доз в зависимости от эффективности небулайзера;

в тяжелых случаях (например, в большинстве случаев лечения в условиях стационара) могут потребоваться более высокие дозы до 1 мл (20 капель = 1000 мкг фенотерола гидробромида);

в исключительно тяжелых случаях под наблюдением врача могут вводиться дозы до 1,5 мл (30 капель = 1500 мкг фенотерола гидробромида);

*б) Профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения:*

Ингаляционно. 0,5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до физической нагрузки;

***Дети до 6 лет (с массой тела менее 22 кг):***

Из-за ограниченности информации о применении препарата в этой возрастной группе лечение проводят только под наблюдением врача, назначая препарат в следующей дозе: ингаляционно около 50 мкг фенотерола гидробромида на прием (=0,05 мл или 1 капля) на 1 кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель) на одну дозу до 3 раз в день.

### **Побочное действие**

Как и все другие виды ингаляционного лечения, препарат БЕРОТЕК может вызывать симптомы местного раздражающего действия.

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); неуточненной частоты (частота не может быть оценена по доступным данным).

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Неуточненной частоты: гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: гипокалиемия, включая тяжелую гипокалиемию.

*Нарушения психики*

Нечасто: возбуждение.

Неуточненной частоты: нервозность.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: тремор.

Неуточненной частоты: головная боль, головокружение.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

Нечасто: аритмия.

Неуточненной частоты: ишемия миокарда, тахикардия, ощущение сердцебиения.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*

Часто: кашель.

Нечасто: парадоксальный бронхоспазм.

Неуточненной частоты: раздражение гортани и глотки.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: тошнота, рвота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: зуд.

Неуточненной частоты: гипергидроз, кожные реакции, такие как сыпь, крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Неуточненной частоты: спазм мышц, миалгия, мышечная слабость.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Неуточненной частоты: повышение систолического артериального давления, снижение диастолического артериального давления.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

При передозировке ожидаемыми симптомами являются симптомы, вызванные чрезмерной  $\beta$ -адренергической стимуляцией. Наиболее выраженными являются тахикардия, ощущение сердцебиения, тремор, снижение или повышение артериального давления, увеличение пульсового давления, стенокардия, аритмии, гиперемия лица. Метаболический ацидоз и гипокалиемия также наблюдались при применении фенотерола в дозах, превышающих рекомендованные дозы для утвержденных показаний.

### *Лечение*

Лечение препаратом БЕРОТЕК должно быть прекращено. Следует провести мониторинг кислотно-щелочного баланса и баланса электролитов.

Для лечения применяются седативные средства; в тяжелых случаях проводят интенсивную симптоматическую терапию.

В качестве специфических антидотов можно назначать  $\beta$ -адреноблокаторы (предпочтительно селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы); в то же время следует учитывать возможность усиления бронхиальной обструкции и осторожно подбирать дозы этих препаратов у больных бронхиальной астмой.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

$\beta$ -адренергические препараты, антихолинергические средства, производные ксантина (такие как теофиллин), кромоглициевая кислота, глюкокортикостероиды и диуретики могут усиливать действие и побочные эффекты фенотерола.

Гипокалиемия, вызванная  $\beta_2$ -агонистами, может быть усилена сопутствующей терапией производными ксантина, кортикостероидами и диуретиками. Это особенно следует принимать во внимание у пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей (см. раздел «Особые указания»).

Возможно значительное снижение бронходилатации при одновременном применении  $\beta$ -адреноблокаторов.

Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов следует с осторожностью назначать больным, получающим ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты, которые способны усиливать действие агонистов  $\beta$ -адренорецепторов.

Ингаляция средств для общей анестезии, таких как галотан, трихлорэтилен и энфлуран, повышает вероятность воздействия агонистов  $\beta$ -адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему.

## **Особые указания**

### *Сахарный диабет*

У больных сахарным диабетом во время лечения необходимо проводить регулярный контроль содержания глюкозы в плазме.

### *Парадоксальный бронхоспазм*

Как и другие ингаляционные препараты, БЕРОТЕК может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может угрожать жизни. При возникновении парадоксального бронхоспазма препарат должен быть немедленно отменен и заменен альтернативной терапией.

### *Эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы*

Эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться при применении симпатомиметических препаратов, включая препарат БЕРОТЕК. Имеются данные пострегистрационных исследований и публикации в литературе о редких случаях развития ишемии миокарда, ассоциированной с применением  $\beta$ -агонистов.

Пациенты с фоновым тяжелым заболеванием сердца (например, ишемическая болезнь сердца, аритмия или тяжелая сердечная недостаточность), получающие препарат БЕРОТЕК, должны быть предупреждены о необходимости обратиться за медицинской помощью при возникновении болей в груди или ухудшения течения заболевания сердца.

Следует уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, поскольку они могут носить как респираторный, так и кардиальный характер.

### *Гипокалиемия*

Потенциально серьезная гипокалиемия может развиваться вследствие терапии бета<sub>2</sub>-агонистами. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при тяжелой бронхиальной астме, поскольку гипокалиемия может потенцироваться сопутствующей терапией производными ксантина,

глюкокортикостероидами и диуретиками. К тому же, гипоксия может усилить влияние гипокалиемии на сердечный ритм. Гипокалиемия может привести к повышенной предрасположенности к аритмиям у пациентов, получающих дигоксин.

В таких ситуациях рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке.

#### *Острая прогрессирующая одышка*

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае острой, быстро усиливающейся одышки.

#### *Регулярное применение*

- Купирование приступов бронхиальной астмы (симптоматическое лечение) предпочтительнее регулярного применения препарата;
- Больных необходимо обследовать для выявления необходимости в назначении или усилении противовоспалительного лечения (например, ингаляционными глюкокортикостероидами) с целью контроля воспаления дыхательных путей и предупреждения отсроченного повреждения легких.

В случае усиления бронхиальной обструкции неприемлемо и может быть рискованным увеличение кратности приема агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, таких как препарат БЕРОТЕК, сверх рекомендуемых доз и на протяжении длительного времени. Использование повышенных доз  $\beta_2$ -агонистов, таких как препарат БЕРОТЕК, на регулярной основе для контроля симптомов бронхиальной обструкции может свидетельствовать об ухудшении контроля заболевания. В такой ситуации следует пересмотреть план лечения и, особенно, адекватность противовоспалительной терапии, чтобы предотвратить потенциально опасное для жизни ухудшение контроля заболевания.

#### *Совместное использование с симпатомиметическими и антихолинергическими бронходилататорами*

Другие симпатомиметические бронходилататоры должны применяться совместно с препаратом БЕРОТЕК только под наблюдением врача. Антихолинергические бронходилататоры могут ингалироваться одновременно с препаратом БЕРОТЕК.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Применение препарата БЕРОТЕК может приводить к положительным результатам тестов на наличие фенотерола в исследованиях на злоупотребление препаратами по немедицинским показаниям, например, в связи с усилением физических возможностей у спортсменов (допинг).

Препарат содержит консервант - бензалкония хлорид и стабилизатор - динатрия эдетат. Было показано, что эти компоненты у некоторых чувствительных пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей могут вызвать бронхоспазм.

## **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Однако в ходе проведенных клинических исследований наблюдались такие симптомы, как головокружение. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами и использования механизмов.

## **Форма выпуска**

Раствор для ингаляций 0,1 %.

По 20 мл во флаконы из янтарного стекла с полиэтиленовой капельницей и завинчивающейся полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по применению в картонную пачку.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С, не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

## **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

## **Производитель**

Институт де Ангели С.Р.Л., Италия

50066 Реггелло, Прулли, 103/С, Флоренция, Италия

## **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России**

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20