МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015273/01- 200218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 – β_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 β_2-адренорецепторов в терапевтическом диапазоне доз. Стимуляция β_1-адренорецепторов происходит при применении более высоких доз препарата. Связывание с β_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 β_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. Абсорбировавшееся 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_α = 0,42 мин, t_β=14,3 мин и t_γ = 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 неизмененном виде в течение 24 часов.

Фенотерола гидробромид в неизмененном 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, феохромоцитома, 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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥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 β-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 β-адреноблокаторы (предпочтительно селективные β_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

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

Гипокалиемия, вызванная β_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 β-адреноблокаторов.

Агонисты β-адренорецепторов следует с осторожностью назначать больным, получающим ингибиторы моноаминооксидазы или трициклические антидепрессанты, которые способны усиливать действие агонистов β-адренорецепторов.

Ингаляция средств для общей анестезии, таких как галотан, трихлорэтилен и энфлуран, повышает вероятность воздействия агонистов β-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 β-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 развиться вследствие терапии бета$_2$-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 β_2-адренорецепторов, таких как препарат БЕРОТЕК, сверх рекомендуемых доз и на протяжении длительного времени. Использование повышенных доз β_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 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

Беринегер 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 «Беринегер Ингельхайм»

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

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Менеджер по регистрации Тихонов Л.Л.