ЛП-№(001090)-(РГ-RU) от 02.08.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Беродуал®, 0,25 мг + 0,5 мг/мл, раствор для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ипратропия бромид и фенотерол

1 мл раствора для ингаляций содержит 0,261 мг ипратропия бромида (в виде моногидрата), в пересчете на безводный ипратропия бромид – 0,25 мг и 0,5 мг фенотерола (в виде гидробромида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 1 мл раствора для ингаляций содержит бензалкония хлорид 0,1 мг, динатрия эдетата дигидрат 0,5 мг (см. раздел 4.4.), хлористоводородная кислота концентрированная (для коррекции pH) 0,088 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, свободная от суспендированных частиц. Запах почти неощутимый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Беродуал® показан к применению у взрослых и детей.

Симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический обструктивный бронхит с наличием эмфиземы или без нее.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться под медицинским наблюдением (например, в условиях стационара). Лечение в домашних условиях возможно только после консультации с врачом в тех случаях, когда быстродействующий β-агонист в низкой дозе недостаточно эффективен. Также раствор для ингаляций может быть рекомендован пациентам в случае, когда аэрозоль для ингаляций не может использоваться или при необходимости применения более высоких доз. Доза должна подбираться индивидуально, в зависимости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

от тяжести приступа. Лечение обычно должно начинаться с наименьшей рекомендуемой дозы и прекращаться после того, как достигнуто достаточное уменьшение симптомов.

Режим дозирования

Рекомендуются следующие дозы:

Взрослые (включая пожилых людей)

Острые приступы бронхоспазма

В зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 1 мл (1 мл = 20 капель) до 2,5 мл (2,5 мл = 50 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение доз, достигающих 4 мл (4 мл = 80 капель).

Дети

Подростки старше 12 лет

Режим дозирования аналогичен таковому у взрослых.

Дети в возрасте 6-12 лет

Острые приступы бронхиальной астмы

В зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 0,5 мл (0,5 мл = 10 капель) до 2 мл (2 мл = 40 капель).

Дети в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг):

В связи с тем, что информация о применении препарата в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): 0,1 мл (2 капли) на кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель).

Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Способ применения

Ингаляционно.

Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с подходящим небулайзером) и не применять перорально.

Рекомендуемая доза должна разводиться 0,9 % раствором натрия хлорида до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применяться (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор Беродуал® для ингаляций не должен разводиться дистиллированной водой.

Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением; остатки разведенного раствора следует уничтожать.

Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления. Длительность ингаляции может контролироваться по расходованию разведенного раствора.

Раствор Беродуал® для ингаляций может применяться с использованием различных коммерческих моделей небулайзеров. Доза, достигающая легких, и системная доза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

зависят от типа используемого небулайзера и могут быть выше, чем соответствующие дозы при использовании дозированного аэрозоля Беродуал® Н (что зависит от типа ингалятора). При использовании централизованной кислородной системы раствор лучше применять при скорости потока 6-8 литров в минуту.

Необходимо следовать инструкции по применению, обслуживанию и чистке небулайзера.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ипратропия бромиду и фенотеролу или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;

Гиперчувствительность к атропиноподобным веществам;

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

Тахиаритмия;

Беременность (I триместр).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Закрытоугольная глаукома, артериальная гипертензия, недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, ишемическая болезнь сердца, гипертиреоз, феохромоцитома, обструкция мочевыводящих путей, муковисцидоз, беременность (II и III триместры), период грудного вскармливания.

Одышка

В случае неожиданного быстрого усиления одышки (затруднений дыхания) следует без промедления обратиться к врачу.

Гиперчувствительность

После применения препарата Беродуал® могут возникнуть реакции немедленной гиперчувствительности, признаками которой в редких случаях могут быть: крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, отек ротоглотки, анафилактический шок.

Парадоксальный бронхоспазм

Препарат Беродуал®, как и другие ингаляционные препараты, способен вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может угрожать жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма применение препарата Беродуал® следует немедленно прекратить и перейти на альтернативную терапию.

Длительное применение

У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, препарат Беродуал® должен применяться только по мере необходимости. У пациентов с ХОБЛ и легкой степенью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

нарушения бронхиальной проходимости симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения. У пациентов с бронхиальной астмой следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих β_2-адреномиметики, таких как Беродуал®, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции увеличение дозы β_2-агонистов, в том числе препарата Беродуал®, больше рекомендуемой в течение длительного времени не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом Беродуал® только под медицинским наблюдением.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики ЖКТ.

Нарушения со стороны органов зрения

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Беродуал® должен использоваться с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме. Известны отдельные сообщения об осложнениях со стороны органа зрения (например, повышение внутриглазного давления, мидриаз, закрытоугольная глаукома, боль в глазах), развившихся при попадании ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами β_2-адренорецепторов) в глаза. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы могут быть боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, появление ореола у предметов и цветных пятен перед глазами в сочетании с отеком роговицы и покраснением глаз, вследствие конъюнктивальной инъекции сосудов. Если развивается любая комбинация этих симптомов, показано применение глазных капель, снижающих внутриглазное давление, и немедленная консультация специалиста. Для предупреждения попадания раствора в глаза рекомендуется, чтобы раствор, используемый с помощью небулайзера, вдыхался через мундштук. При отсутствии мундштука должна использоваться плотно прилегающая к лицу маска. Особенно тщательно должны заботиться о защите глаз пациенты, предрасположенные к развитию глаукомы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Системные эффекты

При следующих заболеваниях: недавно перенесенном инфаркте миокарда, недостаточно контролируемом сахарном диабете, тяжелых органических заболеваниях сердца и сосудов, гипертиреозе, феохромоцитоме, обструкции мочевыводящих путей (например, при гиперплазии предстательной железы или обструкции шейки мочевого пузыря) Беродуал® должен применяться только после тщательной оценки риск/польза, особенно при использовании доз, превышающих рекомендуемые.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В постмаркетинговых исследованиях отмечались редкие случаи возникновения ишемии миокарда при приеме β-агонистов. Пациентам с сопутствующими серьезными заболеваниями сердца, например, ишемической болезнью сердца, аритмиями или выраженной сердечной недостаточностью, получающим препарат Беродуал®, следует обратиться к врачу в случае появления болей в сердце или других симптомов, указывающих на ухудшение заболевания сердца. Необходимо обращать внимание на такие симптомы как одышка и боль в груди, так как они могут быть как сердечной, так и легочной этиологии.

Гипокалиемия

При применении β_2-агонистов может возникать гипокалиемия (см. раздел 4.9).

У спортсменов применение препарата Беродуал® в связи с наличием в его составе фенотерола может приводить к положительным результатам тестов на допинг.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, и стабилизатор динатрия эдетат дигидрат. Во время ингаляции эти компоненты могут вызывать бронхоспазм у чувствительных пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Длительное одновременное применение препарата Беродуал® с другими антихолинергическими препаратами не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

β-адренергические и антихолинергические средства, производные ксантина (например, теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие препарата Беродуал®. Одновременное применение других β-адреномиметиков, антихолинергических средств или производных ксантина (например, теофиллина) может приводить к усилению нежелательных реакций.

Гипокалиемия, связанная с применением β-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторирование уровня калия в сыворотке крови.

Следует с осторожностью назначать β_2-адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы моноаминооксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие β-адренергических средств.

Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлороэтилена или энфлурана, могут усилить влияние β-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Совместное применение препарата Беродуал® с кромоглициевой кислотой и/или глюкокортикостероидами увеличивает эффективность терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан в I триместре беременности.

Существующий клинический опыт показал, что фенотерол и ипратропия бромид не оказывают отрицательного действия на беременность. Тем не менее, при использовании этих препаратов во время беременности должны соблюдаться обычные меры предосторожности (II и III триместры). Следует принимать во внимание ингибирующее влияние фенотерола на сократимость матки.

Лактация

Доклинические исследования показали, что фенотерол может проникать в грудное молоко. В отношении ипратропия бромида такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия бромида на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко, при назначении препарата Беродуал® женщинам, кормящим грудью, следует соблюдать осторожность.

Фертильность

Отсутствуют клинические данные о влиянии фенотерола, ипратропия бромида или их комбинации на фертильность. Доклинические исследования не показали влияния ипратропия бромида и фенотерола на фертильность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности, так как возможно развитие головокружения, тремора, нарушения аккомодации глаз, мидриаза и нечеткого зрения. При возникновении указанных выше нежелательных ощущений следует воздержаться от таких потенциально опасных действий, как управление транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут быть следствием антихолинергических и β-адренергических свойств препарата. Бородуал®, как и любая ингаляционная терапия, может вызывать местное раздражение. Неблагоприятные реакции препарата определялись на основании данных, полученных в клинических исследованиях и в ходе фармакологического надзора за применением препарата после его регистрации.

Самыми частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, ощущение сердцебиения, рвота, повышение систолического артериального давления и нервозность.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных 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); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	*Частота*	*Нежелательная реакция*
Нарушения со стороны иммунной системы	редко*	анафилактическая реакция
	редко*	гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	редко*	гипокалиемия
	очень редко	повышение глюкозы в сыворотке крови
Психические нарушения	нечасто	нервозность
	редко	возбуждение
	редко	ментальные нарушения
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головная боль
	нечасто	тремор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

	нечасто	головокружение
	частота неизвестна	гиперактивность
Нарушения со стороны органа зрения	редко*	глаукома
	редко*	увеличение внутриглазного давления
	редко*	нарушения аккомодации
	редко*	мидриаз
	редко*	нечеткое зрение
	редко*	боль в глазах
	редко*	отек роговицы
	редко*	гиперемия конъюнктивы
	редко*	появление ореола вокруг предметов
Нарушения со стороны сердца	нечасто	тахикардия
	нечасто	ощущение сердцебиения
	редко	аритмия
	редко	фибрилляция предсердий
	редко	наджелудочковая тахикардия*
	редко	ишемия миокарда*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель
	нечасто	фарингит
	нечасто	дисфония
	редко	бронхоспазм
	редко	раздражение глотки
	редко	отек глотки
	редко	ларингоспазм*
	редко	парадоксальный бронхоспазм*
	редко	сухость глотки*
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	рвота
	нечасто	тошнота
	нечасто	сухость во рту
	редко	стоматит
	редко	глоссит
	редко	нарушения моторики желудочно-кишечного тракта
	редко	диарея
	редко	запор*
	редко	отек рта*
	редко	изжога
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	редко	крапивница
	редко	зуд
	редко	ангионевротический отек*
	редко	гипергидроз*
	редко	сыпь
	редко	петехии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	мышечная слабость
	редко	спазм мышц
	редко	миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	задержка мочи
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	Повышение систолического артериального давления
	редко	Повышение диастолического артериального давления

* данные нежелательные реакции не были выявлены в ходе клинических исследований препарата Бородуал®. Оценка произведена на основании верхней границы 95 % доверительного интервала, рассчитанного по общей популяции пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения "Росздравнадзор"

Телефон:

+7 (495) 698-45-38

+7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.ru

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Телефон/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

http://www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-16-82; Горячая линия (+374 10) 20-05-05;

Факс: (+374 10) 23-21-18

Электронная почта: vigilance@pharm.am

http://pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией β-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, ощущения сердцебиения, тремора, повышения артериального давления, понижения артериального давления, увеличения различия между систолическим и диастолическим артериальным давлением, стенокардии, аритмии и «приливов». Также наблюдались метаболический ацидоз и гипокалиемия.

Симптомы передозировки ипратропия бромида (такие как: сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), учитывая большую широту терапевтического действия препарата и местный способ применения, обычно выражены незначительно и имеют преходящий характер.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Необходимо прекратить прием препарата.

Следует учитывать данные мониторирования кислотно-щелочного баланса крови.

Показаны седативные препараты, транквилизаторы, в тяжелых случаях – интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение β-адреноблокаторов, предпочтительно β_1-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием β-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в связи с опасностью тяжелого бронхоспазма, который может привести к смертельному исходу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреномиметик селективный + м-холиноблокатор)

Код АТХ: R03AL01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Беродуал® содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид – М-холиноблокатор, и фенотерол – β_2-адреномиметик. Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием.

Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония, обладающим антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Препарат тормозит рефлексы, вызываемые блуждающим нервом, противодействуя влияниям ацетилхолина-медиатора, высвобождающегося из окончаний блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, что происходит вследствие взаимодействия ацетилхолина с мускариновым рецептором, расположенным на гладких мышцах бронхов. Высвобождение Ca^{2+} опосредуется системой вторичных медиаторов, в число которых входят ИТФ (инозитола трифосфат) и ДАГ (диацилглицерин).

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) и пиковой скорости выдоха на 15 % и более) отмечено в течение 15 минут, максимальный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

эффект достигался через 1-2 часа и продолжался у большинства пациентов до 6 часов после введения.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерол избирательно стимулирует β_2-адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция β_2-адренорецепторов активирует аденилатциклазу через стимуляцию G_s-белка. Стимуляция β_1-адренорецепторов происходит при использовании высоких доз.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при использовании фенотерола в дозе 0,6 мг отмечалось усиление мукоцилиарного клиренса. β-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией β_2-адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, стимуляцией β_1-адренорецепторов. Как и при использовании других β-адренергических препаратов, отмечалось удлинение интервала QT_c при использовании высоких доз. При использовании фенотерола с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) этот эффект был непостоянным и отмечался в случае применения доз, превышавших рекомендуемые. Однако после применения фенотерола с помощью небулайзеров (раствор для ингаляций во флаконах со стандартной дозой) системное воздействие может быть выше, чем при использовании препарата с помощью ДАИ в рекомендуемых дозах. Клиническое значение этих наблюдений не установлено. Наиболее часто наблюдаемым эффектом агонистов β-адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействий на гладкие мышцы бронхов, к системным влияниям агонистов β-адренорецепторов может развиваться толерантность. Клиническая значимость этого проявления не выяснена. Тремор является наиболее частой нежелательной реакцией при использовании агонистов β-адренорецепторов. При совместном применении этих двух активных веществ бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

более низкая доза β-адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии нежелательных реакций препарата Беродуал®. При острой бронхоконстрикции эффект препарата Беродуал® развивается быстро, что позволяет использовать его при острых приступах бронхоспазма.

5.2. Фармакокинетические свойства

Терапевтический эффект комбинации ипратропия бромида и фенотерола является следствием его местного действия в дыхательных путях. Развитие бронходилатации не прямо пропорционально фармакокинетическим показателям активных веществ.

После ингаляции в легкие обычно попадает (в зависимости от лекарственной формы и метода ингаляции) 10 – 39 % от вводимой дозы препарата. Оставшаяся часть дозы осаждается на мундштуке, в ротовой полости и ротоглотке. Часть дозы, осевшая в ротоглотке, проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт.

Часть дозы препарата, попадающая в легкие, быстро достигает системного кровотока (в течение нескольких минут).

Отсутствуют доказательства того, что фармакокинетика комбинированного препарата отличается от таковой каждого из отдельных компонентов.

Фенотерол

Абсорбция

Проглоченная часть дозы метаболизируется до сульфатных конъюгатов. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь низкая (около 1,5 %).

После внутривенного введения свободный и конъюгированный фенотерол составляют в 24-часовом анализе мочи соответственно 15 % и 27 % от введенной дозы. Общая системная биодоступность ингалируемой дозы фенотерола оценивается в 7 %.

Распределение

Кинетические параметры, описывающие распределение фенотерола, рассчитаны по концентрации в плазме после в/в введения. После в/в введения профили плазменная концентрация-время могут быть описаны 3-камерной фармакокинетической моделью, согласно которой период полувыведения составляет примерно 3 часа. В этой 3-камерной модели кажущийся объем распределения фенотерола в равновесном состоянии (V_{dss}) составляет приблизительно 189 л (≈ 2,7 л/кг).

Около 40 % фенотерола связывается с белками плазмы.

Доклинические исследования показали, что фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Элиминация

Общий клиренс фенотерола – 1,8 л/мин, почечный клиренс – 0,27 л/мин. Суммарная почечная экскреция (в течение 2 дней) меченой изотопом дозы (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после внутривенного введения 65 %. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после внутривенного введения 14,8 %, после приема внутрь — 40,2 % в течение 48 часов. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через почки, составляла после приема внутрь около 39 %.

Ипратропия бромид

Абсорбция

Суммарная почечная экскреция (в течение 24 часов) исходного соединения составляет примерно 46 % от величины внутривенно вводимой дозы, менее 1 % от величины дозы, применяемой внутрь, и примерно 3-13 % от величины ингаляционной дозы препарата. Исходя из этих данных, рассчитано, что общая системная биодоступность ипратропия бромида, применяемого внутрь и ингаляционно, составляет 2 % и 7-28 % соответственно. Таким образом, влияние проглатываемой части ипратропия бромида на системное воздействие незначительно.

Распределение

Кинетические параметры, описывающие распределение ипратропия бромида, вычислялись на основании его концентраций в плазме после внутривенного введения. Наблюдается быстрое двухфазное снижение концентрации в плазме. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}) составляет примерно 176 л (≈ 2,4 л/кг). Препарат связывается с белками плазмы в минимальной степени (менее чем на 20 %). Доклинические исследования показали, что ипратропия бромид, являющийся четвертичным производным аммония, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Элиминация

Период полувыведения в конечной фазе составляет примерно 1,6 часа.

Общий клиренс ипратропия бромида составляет 2,3 л/мин, а почечный клиренс – 0,9 л/мин. После внутривенного введения примерно 60 % дозы метаболизируется путем окисления, главным образом в печени.

Суммарная почечная экскреция (в течение 6 дней) меченой изотопом дозы (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после внутривенного введения 72,1 %, после приема внутрь – 9,3 %, а после ингаляционного применения – 3,2 %. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после внутривенного введения 6,3 %, после приема внутрь – 88,5 %, а после ингаляционного применения –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

69,4 %. Таким образом, экскреция меченой изотопом дозы после внутривенного введения осуществляется, в основном, через почки. Период полувыведения исходного соединения и метаболитов составляет 3,6 часа. Основные метаболиты, выводящиеся с мочой, связываются с мускариновыми рецепторами слабо, и считаются неактивными.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

бензалкония хлорид

динатрия эдетата дигидрат

натрия хлорид

хлористоводородная кислота концентрированная

вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Использовать препарат в течение 6 месяцев с момента вскрытия флакона!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С, не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 мл в стеклянный флакон янтарного цвета с полиэтиленовой капельницей и завинчивающейся полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия. Флакон с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особых требований нет.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7-727-250-00-77

Факс: +7-727-244-51-77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: +375 17 242 16 33

Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Армения

ООО «Тонус-Лес»

0037, г. Ереван, ул. Варшавян, 2/1

Тел: +374 60 48 00 76

Электронная почта: Vigicare-BI_Armenia@pharmalex.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.07.2022 № 16801
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бородуал® доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.