

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения и  
социального развития

Республики Казахстан

от "05" августа 2015 года

№ 621

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Беродуал<sup>®</sup>**

**Торговое название**

БЕРОДУАЛ

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Раствор для ингаляций 20 мл

**Состав**

100 мл раствора содержат

*активные вещества:* ипратропия бромид моногидрат 26,10 мг  
(соответствующее ипратропия бромиду 25 мг), фенотерола гидробромид  
50,0 мг,

*вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, динатрия эдетат  
дигидрат, натрия хлорид, 1 М кислота хлороводородная, вода очищенная.

**Описание**

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость без видимых механических включений, с почти незаметным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Фенотерол в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей

Код АТХ R03AK03

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

Терапевтический эффект при комбинировании ипратропия бромида и фенотерола гидробромида достигается за счет местного действия в дыхательных путях. Фармакодинамика бронходилатации не связана с фармакокинетикой активных компонентов препарата.

После ингаляции в дыхательных путях осаждается от 10 до 39% дозы. Часть дозы, осаждающейся в легких, быстро достигает кровотока (в течение нескольких минут), а количество действующего вещества, остающегося в ротовой полости, попадает внутрь постепенно через ЖКТ.

Таким образом, системное воздействие определяется как пероральной, так и легочной биодоступностью.

Нет подтвержденных данных о том, что фармакокинетика двух компонентов в комбинации отличается от фармакокинетики каждого компонента по отдельности.

### ***Фенотерола гидробромид***

Попавшая внутрь часть препарата большей частью метаболизируется с образованием сульфат конъюгатов. Абсолютная биодоступность - низкая (около 1.5%). После ингаляции примерно 1% вдыхаемой дозы выделяется в виде свободного фенотерола в моче за 24 часа. Общая системная биодоступность – 7 %. Связь с белками плазмы крови – 40%. Общий клиренс фенотерола составляет 1.8 л/мин, а почечный клиренс – 0.27 л/мин. Фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Общая экскреция с мочой за 48 часов – 39% от дозы, через ЖКТ – 40.2% от дозы.

### ***Ипратропия бромид***

Совокупная почечная экскреция ипратропия бромида за сутки – менее 1% от пероральной дозы БЕРОДУАЛА. Общая системная биодоступность при пероральном введении составляет 2%. Связь с белками плазмы крови менее 20%.

Терминальный период полувыведения – около 1.6 ч. Общий клиренс ипратропия - 2.3 л/мин, почечный клиренс - 0.9 л/мин. Совокупная почечная экскреция за 6 дней – 9.3%, через ЖКТ – 88.5%. Период полувыведения составляет 3.6 ч. Связывание основных метаболитов в моче с мускариновым рецептором весьма незначительно.

### ***Фармакодинамика***

БЕРОДУАЛ – комбинированный препарат, состоящий из двух бронходилатирующих компонентов: ипратропия бромид (оказывающий антихолинергическое действие) и фенотерола гидробромид (бета<sub>2</sub>-адреномиметик).

*Ипратропия бромид* является четвертичным производным аммония и обладает антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропий тормозит рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, противодействуя эффекту ацетилхолина – нейромедиатора, высвобождающегося из блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{++}$ , возникающее при взаимодействии ацетилхолина с мускариновыми рецепторами в гладкой мускулатуре бронхов. Высвобождение  $Ca^{++}$  медируется системой вторичных сообщений, состоящей из IP3 (инозитола трифосфат) и DAG (дицилглицерол).

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

*Фенотерола гидробромид* оказывает прямое симпатомиметическое действие, избирательно стимулируя бета<sub>2</sub>-адренорецепторы в терапевтических дозах. При более высоких дозах он способен стимулировать бета<sub>1</sub>-адренорецепторы. Связывание с бета<sub>2</sub>-адренорецепторами активирует аденилатциклазу при участии стимулирующего G<sub>s</sub>-белка.

Повышенный уровень циклического АМФ активирует протеинкиназу А, которая затем фосфорилирует белки-мишени в гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию легкой цепи миозинкиназы, ингибированию гидролиза фосфоинозида и открытию активируемых кальцием калиевых каналов.

Фенотерол гидробромид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и предотвращает развитие бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после применения фенотерол замедляет высвобождение бронхосуживающих и провоспалительных медиаторов из тучных клеток. Применение более высоких доз фенотерола (0.6 мг) увеличивает мукоцилиарный клиренс.

При более высоких концентрациях фенотерола в плазме крови, которые наиболее часто достигаются при пероральном применении, замедляется сократимость матки. Также при использовании более высоких доз наблюдаются метаболические эффекты: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия, которая обусловлена повышенным потреблением ионов  $K^{+}$  скелетной мускулатурой. Бета-адренергические воздействия на сердце, такие как увеличение частоты и силы сердечных сокращений являются следствием влияния фенотерола на сосуды, стимуляции бета<sub>2</sub>-адренорецепторов миокарда и, при использовании доз, превышающих терапевтические, бета<sub>1</sub>-адренорецепторов. Как и при использовании других бета-адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QT при использовании высоких доз.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом воздействия бета-агонистов является тремор. В отличие от воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, системное воздействие бета-агонистов может привести к развитию устойчивости.

При совместном применении ипратропия бромиды и фенотерола бронходилатирующий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Два активных вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект в отношении мускулатуры бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся сужением дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется очень низкая доза бета-адренергического компонента, что облегчает индивидуальное дозирование препарата и способствует уменьшению нежелательных реакций.

При остром бронхоспазме препарат БЕРОДУАЛ эффективен сразу после введения и, следовательно, также подходит для лечения острых приступов бронхоспазма.

### **Показания к применению**

- профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

### **Способ применения и дозы**

Лечение следует всегда начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Дозу следует подбирать индивидуально и регулировать в соответствии с тяжестью острого приступа. При достаточном снижении симптомов введение препарата следует прекратить. Рекомендуются следующие дозы:

*Взрослые (включая пожилых людей) и подростки старше 12 лет:*

#### Острые приступы бронхоспазма

В зависимости от тяжести приступов дозы могут варьироваться от 261 мкг ипратропия бромиды/500 мкг фенотерола гидробромиды (1 мл=20 капель) до 652,5 мкг ипратропия бромиды/1250 мкг фенотерола гидробромиды (2,5 мл=50 капель). В исключительных, особо тяжелых случаях, возможно применение доз, достигающих 1044 мкг ипратропия бромиды/2000 мкг фенотерола гидробромиды (4 мл=80 капель).

### Инструкция по применению

Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с соответствующим небулайзером); прием раствора внутрь запрещается.

Рекомендуемую дозу необходимо разбавлять физиологическим раствором

до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применять методом ингаляции с помощью небулайзера.

Раствор БЕРОДУАЛА для ингаляций нельзя разводить дистиллированной водой.

Раствор необходимо заново разбавлять каждый раз перед

применением; остатки разведенного раствора следует уничтожить.

Ингаляцию разведенным раствором следует проводить сразу после приготовления.

Продолжительность ингаляции можно контролировать с помощью объема разбавления.

Раствор БЕРОДУАЛА для ингаляций может применяться с использованием различных доступных моделей распыляющих устройств (небулайзеров). При наличии стационарного кислорода оптимальная скорость введения раствора составляет 6 - 8 л/мин.

### **Побочные действия**

Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ.

Побочные действия определялись со следующей частотой:

*Часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ )*

*Часто:*

- кашель

*Нечасто:*

- нервозность

- головная боль, тремор, головокружение

- тахикардия, учащенное сердцебиение

- фарингит, дисфония,

- рвота, тошнота, сухость в ротовой полости

- повышение систолического артериального давления

*Редко:*

- анафилактические реакции, гиперчувствительность

- гипокалиемия

- тревожное возбуждение, психические расстройства

- глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света)

- аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда

- бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в горле, стоматит, глоссит,

- нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта
- - крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз
- мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочевыделения, понижение диастолического артериального давления.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
- тахикардия
- беременность (I триместр)
- дети до 12 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение.

Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов. Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета<sub>2</sub>-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и 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 контроль концентрации калия в сыворотке крови.

*С осторожностью* рекомендуется назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета<sub>2</sub>-адреномиметиков, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета<sub>2</sub>-адренорецепторов.

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

## **Особые указания**

### *Повышенная чувствительность*

После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилаксии.

### *Парадоксальный бронхоспазм*

Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛА может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛА следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением.

### *Офтальмологические осложнения*

БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме.

Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мидриаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами бета<sub>2</sub>-адренорецепторов).

*Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ и предупредить о мерах по защите глаз!*

Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов следует начать лечение миотическими каплями и немедленно проконсультироваться с врачом.

### *Системное воздействие*

БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические поражения сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитома или сопутствующая обструкция мочевыводящих путей (например, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря).

### *Влияние на сердечно-сосудистую деятельность*

Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях развития ишемии миокарда, связанной с приемом бета-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ, должны быть

предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения.

#### *Гипокалиемия*

Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета<sub>2</sub>-адренорецепторов.

#### *Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта*

Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта.

#### *Одышка*

В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

#### *Продолжительное использование:*

- пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования

- добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета<sub>2</sub>-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета<sub>2</sub>-агонистов, в частности БЕРОДУАЛА, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации 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.

#### *Предупреждение в отношении допинга*

Применение препарата БЕРОДУАЛ может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немедицинским показаниям, например для повышения спортивных достижений (допинг).

#### *Фертильность, беременность и период лактации*

#### *Беременность*



Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре.

Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ на сократительную деятельность матки.

#### Период лактации

Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия бромиды такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат БЕРОДУАЛ кормящим женщинам.

#### Фертильность

Клинические данные о влиянии на фертильность при комбинированном применении ипратропия бромиды и фенотерола гидробромиды, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромиды и ипратропия бромиды по отдельности.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Тем не менее, необходимо информировать пациентов о таких возможных побочных реакциях, как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛА. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстроты психомоторных реакций.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола.

Возможно появление симптомов при передозировке, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии

или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов.

Метаболический ацидоз и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано.

Возможные симптомы передозировки ипратропия бромидом (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия.

*Лечение:* лечение препаратом БЕРОДУАЛ следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии.

В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета<sub>1</sub>-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 20 мл препарата разливают во флаконы темного стекла, укупоренные пробкой-капельницей и завинчивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача

### **Производитель**

Институт де Ангели С.Р.Л., Италия

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мбХ» в РК

Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52

Бизнес центр «Innova Tower», 7й этаж

тел + 7(727) 250 00 77; факс:+7 (727) 244 51 77

e-mail: [PV\\_local\\_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com)

