

Berotec[®]

bromidrato de fenoterol

Formas farmacêuticas e apresentações

Gotas: frasco com 20 ml.

Xarope adulto: frasco com 120 ml (cada ml contém 0,5 mg de bromidrato de fenoterol)

Xarope pediátrico: frasco com 120 ml (cada ml contém 0,25 mg de bromidrato de fenoterol)

Outras formas farmacêuticas e apresentações

BEROTEC aerossol: frasco com 10 ml (corresponde a 200 doses).

Uso adulto e pediátrico**COMPOSIÇÃO****Cada ml (= 20 gotas) contém:**

bromidrato de fenoterol..... 5,0 mg

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico diidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico, água purificada.

Cada 10 ml de xarope adulto (1 copo-medida) contém:

bromidrato de fenoterol..... 5,0 mg

Excipientes: edetato dissódico diidratado, ácido benzóico, sorbitol, hietelose, essência de abricot, ácido clorídrico, água purificada.

Cada 10 ml de xarope pediátrico (1 copo-medida) contém:

bromidrato de fenoterol..... 2,5 mg

Excipientes: edetato dissódico diidratado, benzoato de sódio, sorbitol, hietelose, ácido cítrico monohidratado, essência de cereja, essência de morango, corante vermelho de ponceau 4R, água purificada.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

O início do efeito broncodilatador de BEROTEC é rápido (na inalação, quase que imediato), perdurando, em média, por 3 a 5 horas. Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade das gotas é de 60 meses, e dos xaropes de 36 meses, desde que observadas as condições de armazenamento. Não tome medicamentos com prazo de validade vencido.

Durante os primeiros 3 meses de gravidez e no período imediatamente anterior ao parto, BEROTEC somente deverá ser utilizado sob prescrição médica estrita. Informe ao seu

médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Para correta utilização do produto, siga a prescrição médica e leia o item "**Posologia e modo de usar**". A utilização do aerossol em crianças deverá ser feita apenas com prescrição médica e na presença de adultos. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Como efeitos colaterais mais importantes, sobretudo com o uso de altas doses, podem ocorrer tremores dos dedos, dor de cabeça, tonturas, palpitações e inquietação. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

BEROTEC XAROPE OU GOTAS NÃO CONTÉM AÇÚCAR, PODENDO SER UTILIZADO POR PACIENTES DIABÉTICOS.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Propriedades farmacológicas

BEROTEC é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica com ou sem enfisema pulmonar. Após a administração oral Berotec age dentro de poucos minutos, com uma duração de ação de até 8 horas.

Após uma inalação de bromidrato de fenoterol em doenças pulmonares obstrutivas, a broncodilatação ocorre dentro de poucos minutos. O efeito broncodilatador dura 3 -5 horas.

BEROTEC tem como princípio ativo o bromidrato de fenoterol, que é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta₂ em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta₁ ocorre com doses mais altas (por exemplo quando administrado em tocolise). A ocupação de um receptor beta₂ ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs. O aumento do AMP cíclico (adenosina-monofosfato) ativa a proteína quinase A e esta, então, fosforila as proteínas-alvo nas células da musculatura lisa. Em resposta a isso, ocorre a fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, inibição da hidrólise da fosfoinositida e a abertura dos canais largos de condutância

de potássio-cálcio ativados. Existem algumas evidências de que o canal máximo de K^+ possa ser ativado diretamente via proteína Gs.

BEROTEC relaxa a musculatura lisa bronquial e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como histamina, metacolina, ar frio e exposição a alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos é inibida. Além disso, demonstrou-se um aumento no *clearance* mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6 mg).

As concentrações plasmáticas mais elevadas, mais freqüentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração i.v., inibem a motilidade uterina. Também se observam, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipopotassemia, sendo esta última causada pelo aumento de captação de K^+ , principalmente para dentro do músculo esquelético. Os efeitos beta-adrenérgicos no coração, tais como aumento do ritmo cardíaco e da contratilidade, são causados pelos efeitos vasculares do fenoterol, pela estimulação do receptor beta₂ cardíaco e, em doses supraterapêuticas, pelo estímulo do receptor beta₁. Tal como com outros agentes beta-adrenérgicos, foi relatado prolongamento do QTc. Para aerossóis contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com nebulizadores (como solução para inalação) pode ser maior do que com doses recomendadas dos aerossóis. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais freqüentemente observado. Diferentemente dos efeitos na musculatura lisa brônquica, os efeitos sistêmicos dos beta-agonistas no músculo esquelético estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância.

Em estudos clínicos BEROTEC demonstrou ser altamente eficaz no broncoespasmo; Ele previne a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos, como exercício físico, ar frio e a fase precoce após exposição a alérgenos

Farmacocinética

A farmacocinética do fenoterol foi estudada após doses intravenosas, inalatórias e orais.

Solução para inalação: O efeito terapêutico de BEROTEC é produzido por ação local nas vias aéreas. Entretanto, a concentração plasmática da droga não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

Absorção

Após inalação cerca de 10-30% do fármaco liberado pela preparação aerossol alcançam o trato respiratório inferior, dependendo do método de inalação e do sistema utilizado.

O restante é depositado no trato respiratório superior e boca e, posteriormente é engolido.

A absorção a partir do pulmão segue um curso bifásico. Trinta por cento (30%) da dose de bromidrato de fenoterol é rapidamente absorvido, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvido vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose do bromidrato de fenoterol é absorvido. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de cerca de 1,5%. As concentrações máximas plasmáticas são alcançadas após 1-2 horas.

Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática é menor após a inalação.

Distribuição

Fenoterol é distribuído amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa (V_{ss}) é 1,9 - 2,7 L/kg. A disposição de fenoterol no plasma seguinte à administração intravenosa é adequadamente descrita por um modelo farmacocinético compartimentado. As meia-vidas são t_{α} =0,42 minutos, t_{β} =14,3 minutos, e t_{γ} =3,2 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é 40 a 55%.

Metabolismo

Fenoterol sofre extenso metabolismo pela conjugação de glucuronidas e sulfatos em seres humanos. Após administração oral, o fenoterol é metabolizado predominantemente por sulfonação. Esta inativação metabólica do composto original começa já na parede intestinal.

Excreção

Biotransformação incluindo excreção biliar é responsável pela maior parte (aproximadamente 85%) do total médio depurado (*clearance*) que é 1,1-1,8 L/min, após administração intravenosa. O clearance renal de fenoterol (0,27 L/min) corresponde a cerca de 15% da média total de depuração de uma dose sistemicamente disponível. Tendo em conta a fração da droga ligada às proteínas plasmáticas, o valor do clearance renal de fenoterol sugere secreção tubular de fenoterol em adição à filtração glomerular.

Após a administração oral de uma solução fenoterol, o total de radioatividade excretada na urina e fezes é de aproximadamente 39% e 40,2% da dose dentro de 48 horas, respectivamente. 0,38% da dose é excretada como composto original na urina.

A radioatividade total excretada na urina após a administração oral e intravenosa é de aproximadamente 39% e 65% da dose, e a radioatividade total excretada nas fezes é 40,2% e 14,8% da dose dentro de 48 horas, respectivamente. Zero vírgula trinta e oito por cento (0,38%) da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral,

enquanto 15% é excretada inalterada após administração_intravenosa. Após a inalação de uma dose do aerossol, 2% da dose é excretada inalterada pelos rins dentro de 24 horas.

No seu estado não-metabolizado, o bromidrato de fenoterol pode passar através da placenta e penetrar no leite materno.

Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

INDICAÇÕES

Solução (Gotas):

a) Tratamento sintomático da crise aguda de asma e de outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. Deve-se considerar a adoção de um tratamento antiinflamatório concomitante para pacientes com crise de asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que responda ao tratamento com esteróides.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício.

Xarope:

- Tratamento sintomático da crise aguda de asma e de outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. Deve-se considerar a adoção de um tratamento antiinflamatório concomitante.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipertiroidismo, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

Xarope: Em caso de condições hereditárias raras que podem ser incompatíveis com um excipiente do produto sua utilização é contra-indicada (vide item “advertências e precauções especiais”).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

Como ocorre com toda farmacoterapia, BEROTEC somente deverá ser utilizado no 1º trimestre da gravidez sob prescrição médica estrita. O mesmo é válido no período imediatamente anterior ao parto, devido ao efeito tocolítico da substância.

Outros broncodilatadores simpaticomiméticos só devem ser utilizados com solução de BEROTEC sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente.

Em pacientes com diabetes melito descompensado, infarto do miocárdio recente, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, BEROTEC deve ser utilizado somente após minuciosa análise de risco/benefício, sobretudo quando doses maiores que as recomendadas forem utilizadas.

Em caso de dispnéia aguda ou de piora rápida da dispnéia (dificuldade de respiração), o médico deve ser consultado imediatamente.

Uso prolongado:

- O uso sob demanda é preferível ao uso regular.
- Os pacientes devem ser avaliados para a administração ou intensificação de tratamento antiinflamatório (por exemplo, inalação de corticosteróides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares a longo prazo.

Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e eventualmente perigoso simplesmente aumentar o uso de beta₂-agonistas como o BEROTEC além da dose recomendada e por períodos de tempo prolongados.

O uso regular de quantidades aumentadas de BEROTEC para controlar sintomas de obstrução brônquica pode significar um controle inadequado da doença. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento antiinflamatório, deverão ser reavaliados, a fim de prevenir uma potencial ameaça à vida pela deterioração do controle da doença.

O tratamento com beta₂-agonistas pode provocar hipopotassemia potencialmente severa. Recomenda-se precaução em asma grave, pois este efeito pode ser potenciado pela administração concomitante de derivados da xantina, glicocorticóides e diuréticos. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipopotassemia sobre o ritmo cardíaco. Hipocalemia pode resultar em um aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes recebendo digoxina. Nestas situações, aconselha-se monitorizar os níveis séricos de potássio.

Efeitos cardiovasculares podem ser vistos com medicamentos simpaticomiméticos, inclusive BEROTEC[®]. Há alguma evidência de dados pós-comercialização e literatura publicada de raras ocorrências de isquemia do miocárdio associada com beta agonistas.

Pacientes com doença cardíaca grave subjacente (por exemplo, doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo Berotec[®] devem ser advertidos para procurar assistência médica se surgirem dor torácica ou outros sintomas de agravamento de doença cardíaca. Deve ser dada atenção à avaliação de sintomas como dispneia e dor torácica, uma vez que podem ter tanto origem cardíaca quanto respiratória.

Pacientes idosos

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Xarope: Este medicamento contém 15g de sorbitol por dose máxima recomendada. Pacientes com a condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. Também pode haver um ligeiro efeito laxativo.

Solução (gotas) para uso oral e por inalação: Este medicamento contém o conservante cloreto de benzalcônio e o estabilizante edetato dissódico. Foi demonstrado que estes componentes podem causar broncoconstrição em alguns pacientes.

Através da administração via oral deve-se considerar que este medicamento contém 24mg de sódio por dose máxima recomendada, para ser levado em consideração por pacientes com uma dieta controlada de sódio.

Gravidez e lactação

Dados pré-clínicos combinados com experiências disponíveis em humanos não mostraram evidência de efeitos nocivos durante a gravidez. Todavia, devem ser observadas as precauções usuais referentes à administração de medicamentos durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses. Deve-se considerar o efeito inibidor do fenoterol sobre a contração uterina.

Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de BEROTEC pode ser potencializado por beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, derivados da xantina (tal como teofilina) e corticosteróides. A administração concomitante de outros beta-miméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina (p. ex. teofilina) pode aumentar os efeitos colaterais.

A administração simultânea de betabloqueadores pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela a pacientes sob tratamento com inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos, uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada.

A inalação de anestésicos halogenados, tais como halotano, tricloroetileno e enflurano, pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

REAÇÕES ADVERSAS

Como com outros beta-agonistas, Berotec® pode causar os seguintes efeitos colaterais incluindo hipocalcemia. Como acontece com todas as terapias de inalação Berotec® solução quando administrado por inalação pode mostrar sintomas de irritação local.

Distúrbios do sistema imunológico

hipersensibilidade

Distúrbios do metabolismo e nutrição

hipocalcemia

Distúrbios psiquiátricos

agitação, nervosismo

Distúrbios do sistema nervoso

tremor, cefaléia, tontura

Distúrbios cardíacos

isquemia do miocárdio, arritmia, taquicardia, palpitações

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (aplicável apenas à formulação inalatória)

broncoespasmo paradoxal, tosse, irritação da garganta

Distúrbios gastrointestinais

náusea, vômito

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

hiperidrose, reação de pele como erupção cutânea, prurido, urticária

Distúrbios musculoesquelético, dos tecidos conjuntivo e ósseo

espasmo muscular, mialgia, fraqueza muscular

Investigações

aumento na pressão sanguínea sistólica, diminuição na pressão sanguínea diastólica.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Xarope

A dose individual deve ser determinada pelo médico antes do início do tratamento, os pacientes deverão ser mantidos sob observação médica durante o tratamento. Salvo sob prescrição médica, as seguintes doses são recomendadas:

Xarope adulto (incluindo idosos)

- Adultos: ½ a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia.
- Crianças de 6 a 12 anos: ½ copo-medida (5 ml), 3 vezes ao dia.

Xarope pediátrico

- Crianças de 6 a 12 anos: 1 copo-medida (10 ml), 3 vezes ao dia.
- Crianças de 1 a 6 anos: ½ a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia.
- Crianças menores de 1 ano: ½ copo-medida (5 ml), 2 a 3 vezes ao dia.

BEROTEC xarope pode ser utilizado por pacientes diabéticos, sem restrições dietéticas.

De preferência, este medicamento deve ser tomado antes das refeições.

BEROTEC xarope pode ser utilizado por pacientes diabéticos, sem restrições dietéticas.

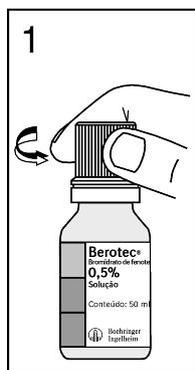
A via inalatória é a via preferida de administração para beta-2 agonistas de curta duração. O uso de formulações orais deve ser reservado para os pacientes que são incapazes de utilizar medicação inalatória.

Solução (Gotas)

(1 ml = 20 gotas; 1 gota = 0,25 mg de bromidrato de fenoterol).

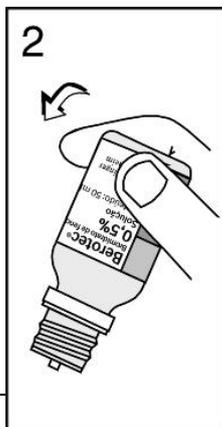
As doses devem ser adaptadas às necessidades individuais do paciente; os pacientes deverão ser mantidos sob supervisão médica durante o tratamento.

O frasco de BEROTEC vem equipado com um moderno tipo de gotejador, de fácil manuseio: basta colocar em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada.



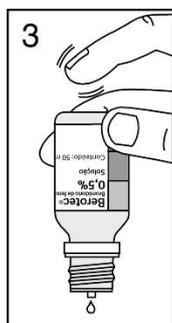
1
Romper
o lacre da
tampa.

Berotec solução / xarope
CCDS 0237-02 / 0036-02



2
Virar o
frasco.

junho/2009



Manter o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

Salvo outra prescrição, recomendam-se as seguintes doses:

Uso oral

Como tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com estreitamento reversível das vias aéreas, por exemplo bronquite crônica, se a opção de tratamento por inalação não puder ser considerada.

- Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos: 10 a 20 gotas, 3 vezes ao dia.
- Crianças de 6 a 12 anos: 10 gotas, 3 vezes ao dia.
- Crianças de 1 a 6 anos: 5 a 10 gotas, 3 vezes ao dia.
- Crianças de até 1 ano: 3 a 7 gotas, 2 a 3 vezes ao dia.

Preferencialmente, tomar BEROTEC gotas via oral antes das refeições.

Para inalação

Como no tratamento sintomático da crise de asma aguda e outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica e profilaxia da asma induzida por exercício.

a) Crises agudas de asma e outras condições com constrição reversível das vias aéreas

- *Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade:* na maioria dos casos, 0,1 ml (2 gotas) são suficientes para o alívio imediato dos sintomas. Em casos severos em tratamento hospitalar, recomendam-se doses mais altas, de até 0,25 ml (5

gotas). Em casos particularmente severos, recomendam-se doses totais diárias de até 0,4 ml (8 gotas), sob supervisão médica.

- *Crianças de 6 a 12 anos*: 0,05-0,1 ml (1 a 2 gotas) são suficientes, em muitos casos, para o alívio imediato dos sintomas. Em casos severos, até 0,2 ml (4 gotas) podem ser necessários, podendo-se chegar até 0,3 ml (6 gotas) sob supervisão médica, em casos particularmente severos.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

- Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade: 0,1 ml (2 gotas) por administração, antes do exercício. - Crianças de 6 a 12 anos: 0,1 ml (2 gotas) por administração, antes do exercício.

c) Crianças menores de 6 anos (< 22 kg):

Como a informação existente para este grupo etário é limitada, recomendam-se 50 mcg/kg de peso corporal por dose (1-4 gotas), até 3 vezes ao dia, administrar sempre sob supervisão médica.

O tratamento sempre deve ser iniciado com a menor dose recomendada, diluída até um volume final de 3 - 4 ml de soro fisiológico e nebulizada e inalada até esgotar toda a solução. Não se recomenda diluir o produto com água destilada.

A solução deve ser diluída toda vez antes da utilização e deve-se descartar qualquer resíduo.

A dosagem pode ser dependente do modo de inalação e das características do nebulizador utilizado. A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

Onde houver oxigênio instalado, a solução é melhor administrada com um fluxo de 6 a 8 litros/minuto. Se necessário, a dose pode ser repetida após intervalos de 4 horas, no mínimo.

BEROTEC solução a 5 mg/ml pode ser inalado com agentes anticolinérgicos e secretomucolíticos compatíveis como, por exemplo, Atrovent[®], Mucosolvan[®] e Bisolvon[®] soluções para inalação.

A dose pode ser repetida após intervalos de no mínimo 4 horas, se necessário.

SUPERDOSAGEM

Sintomas: Os sintomas esperados de superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, incluindo aumento exagerado dos efeitos farmacológicos

conhecidos, ou seja, qualquer um dos descritos no item **Reações adversas**, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremor, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor.

Tratamento: Administrar sedativos, tranqüilizantes; em casos graves, medidas de tratamento intensivo. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência, bloqueadores seletivos dos beta₁-receptores, entretanto, nos pacientes com asma brônquica deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e, portanto, deve-se ajustar cuidadosamente a dose.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1.0367.0006

Resp. Técn.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP nº 6870

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286 - Itapecerica da Serra – SP
SAC ☎ 0800-7016633
CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10
Indústria Brasileira

CCDS 0237-02 20090422 e 0036-02 20090220