

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение № 11-1358/1359/26.01.98	
575/15.12.1998г.	<i>mea</i>

**ВЕРОТЕС UDV**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**



**1. Име на лекарственото средство:**

**Verotec UDV**

/Беротек/

**2. Състав:**

1 флакон (2 ml) с разтвор за инхалации съдържа 0,5 mg или 1,25 mg 1-(3,5-дихидрокси-фенил)-2-[[1-(4-хидрокси-бензил)-етил]-амино]-етанол хидробромид (= фенотерол хидробромид)

**3. Лекарствена форма:**

Разтвор за инхалации 0,5 mg/2 ml в UDV

Разтвор за инхалации 1,25 mg/2 ml в UDV

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

а/ Симптоматично лечение на остри астматични пристъпи

б/ Профилактика на астма, провокирана от физически усилия

в/ Симптоматично лечение на бронхиална астма и други състояния с обратима обструкция на дихателните пътища като хроничен обструктивен бронхит. При пациенти с бронхиална астма и стероидно зависима хронична обструктивна белодробна болест /ХОББ/ трябва да бъде обсъдена едновременна противовъзпалителна терапия.

Основното показание на Verotec UDV 1,25 mg/2 ml са острите астматични пристъпи като част от съответния терапевтичен план.

**4.2. Дозировка и начин на приложение:**

*Възрастни (включително по-стари пациенти) и деца от 6-12 години:*

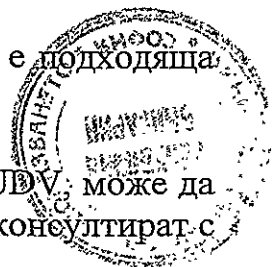
а/ Остри астматични пристъпи

1 UDV (0,5 mg фенотерол хидробромид) в много случаи е подходяща дозировка за незабавното облекчаване на симптомите.

При тежки случаи, ако пристъпът не е бил облекчен с 1 UDV, може да се наложи употребата на 2 UDV. Тези болни трябва да се консултират с лекар или да отидат незабавно до най-близката болница.

За третиране на по-тежки пристъпи, напр. в спешно отделение може да се приложи UDV 1,25 mg.

б/ Профилактика на астма, провокирана от физически усилия



1 UDV (0,5 mg фенотерол хидробромид) до 4 пъти дневно.

в/ Бронхиална астма и други състояния с обратима обструкция на дихателните пътища

Ако е необходимо, дозата - 1 UDV (0,5 mg фенотерол хидробромид) може да се приложи до 4 пъти дневно.

*Възрастни (включително по-стари пациенти) и подрастващи над 12 години:*

а/ Остри астматични пристъпи

1 UDV (1,25 mg фенотерол хидробромид) в повечето случаи е достатъчен за незабавното облекчаване на симптомите.

Ако при много тежко болни са необходими 2 UDV за облекчаване на симптомите, те трябва да бъдат приложени под лекарско наблюдение.

б/ Профилактика на астма, провокирана от физически усилия

1 UDV (1,25 mg фенотерол хидробромид) до 4 пъти дневно.

в/ Бронхиална астма и други състояния с обратима обструкция на дихателните пътища

Ако са необходими повтарящи се дози, 1 UDV (1,25 mg фенотерол хидробромид) до 4 пъти дневно.

Berotec разтвор за инхалации може да бъде прилаган с използване на различни, налични в мрежата небулизатори. Там, където е налице кислороден поток, разтворът се прилага най-добре при скорост на протичане на газа от 6-8 l/min.

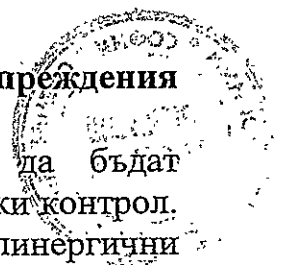
Berotec разтвор за инхалации е подходящ за едновременно инхалиране с антихолинергици и секретолитици, с които той е съвместим. Това важи за всички разтвори за инхалации и/или UDV: Atrovent, Mucosolvan и Bisolvon.

#### **4.3. Противопоказания:**

Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тахиаритмия.  
Свръхчувствителност към фенотерол хидробромид.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:**

Други симпатикомиметични бронходилататори трябва да бъдат използвани с Berotec разтвор за инхалации само под лекарски контрол. В същото време могат да бъдат инхалирани антихолинергични бронходилататори.



Verotec разтвор за инхалации трябва да бъде прилаган само след внимателна преценка на съотношението риск/полза, особено когато дозите са по-високи от препоръчаните, при следните случаи:

Недостатъчно контролиран захарен диабет, пресен инфаркт на миокарда, тежки органични сърдечни или съдови заболявания, хипертиреозидизъм, феохромоцитом.

В случай на остра, бързо влошаваща се диспнея (затруднения в дишането) трябва незабавно да се потърси консултация с лекар.

*Продължителна употреба:*

- Лечение при нужда (симптомно-ориентирано) може да бъде предпочитано пред регулярна употреба.
- Пациентите трябва да бъдат преценени за необходимост от допълнителна или засилена противовъзпалителна терапия (напр. инхалирани кортикостероиди) за контрол на възпалението на въздушните пътища и за защита от продължително увреждане на белия дроб.

Ако бронхиалната обструкция се влошава, не е подходящо и вероятно е опасно да се засили употребата на лекарства, съдържащи  $\beta_2$ -агонист, [като Verotec разтвор за инхалации] извън препоръчаната доза за по-продължителен период от време. Използването на увеличаващи се дози от медикаменти, съдържащи  $\beta_2$ -агонист, като Verotec разтвор за инхалации през регулярни интервали за контрол на симптомите на бронхиална обструкция може да доведе до понижен контрол на заболяването. В тази ситуация, терапевтичният план на пациента и особено адекватността на противовъзпалителната терапия трябва да са съобразени с необходимостта от избягване на потенциално заплашващото живота влошаване на контрола на заболяването.

В резултат на терапията с  $\beta_2$ -агонист може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при тежка астма, тъй като този ефект може да бъде потенциран при едновременно лечение с ксантинови деривати, глюкокортикостероиди и диуретици. Допълнително хипоксията може да утежни ефектите на хипокалиемията върху сърдечния ритъм. Препоръчва се в такива ситуации да се мониторира серумните нива на калия.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

$\beta$ -адренергици, антихолинергици и ксантинови деривати (като теофилин) могат да засилят ефекта на фенотерол. Едновременното приложение на други  $\beta$ -миметици, системно налични антихолинергици и ксантинови деривати (напр. теофилин) може да засили нежеланите лекарствени реакции.

При едновременно приложение с  $\beta$ -блокери може да се наблюдава потенциално сериозна редукция на бронходилатацията.

$\beta$ -адренергичните агонисти трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти, които са били третирани с МАО-инхибитори или трициклични антидепресанти, тъй като действието на бета-адренергичните агонисти може да бъде засилено.

Инхалацията на анестетици - халогенирани въглеводороди като халотан, трихлороетилен и енфлуран може да засили чувствителността към кардиоваскуларните ефекти на бета-агонистите.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Предклиничните данни, комбинирани с наличния опит при хора, не са показали данни за неблагоприятни ефекти по време на бременност. Независимо от това, трябва да бъдат спазвани обичайните предпазни мерки по отношение на употребата на лекарства по време на бременност, особено през първите три месеца. Трябва да бъде взет предвид инхибиторният ефект на фенотерол върху маточните контракции.

Предклиничните студии са показали, че фенотерол се екскретира в майчиното мляко. Не е била доказана сигурност по време на кърмене.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини:**

Не са известни.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**

Чести нежелани лекарствени реакции при употребата на Berotec разтвор за инхалации са фин тремор на скелетните мускули и нервност, главоболие, замайване, тахикардия и палпитации.

В резултат на терапията с  $\beta_2$ -агонисти може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия, рядко oedema pulmonum при жени и смущения в уринирането.

Както при употребата на друга инхалационна терапия, са били съобщени кашлица, локално дразнене и по-рядко парадоксална бронхоконстрикция.

Както при другите бета-миметици, могат да се появят гадене, повръщане, изпотяване, слабост, миалгия, мускулни спазми. В редки случаи могат да се наблюдават понижаване на диастоличното кръвно налягане, повишаване на систоличното кръвно налягане, аритмия, особено след по-високи дози.

В редки случаи са били съобщени кожни или алергични реакции, особено при свръхчувствителни пациенти.

При отделни случаи са били докладвани психологични изменения при инхалационна терапия с бета-миметици.

#### **4.9. Предозиране:**

##### *Симптоми*

Очакваните симптоми на предозиране са тези при прекомерна бета-адренергична стимулация, включително агравация на известни фармакологични ефекти, напр. някои от симптомите, включени в листата на нежеланите лекарствени реакции, най-известни от които са тахикардия, палпитация, тремор, хипертензия, хипотензия, учестяване на пулса, ангинозни болки, аритмии и зачервяване.

##### *Терапия*

Приложение на седативи, транквилизатори, при тежки случаи интензивна терапия. Бета-рецепторни блокери, за предпочитане  $\beta_1$ -селективни са подходящи като специфични антидоти; трябва да се вземе предвид възможното засилване на бронхиалната обструкция и дозата трябва да бъде внимателно определена при пациенти, страдащи от бронхиална астма.

## 5. Фармакологични данни:

### 5.1. Фармакодинамични свойства:

Фенотерол хидробромид е директно действащ симпатикомиметичен агент, стимулиращ селективно  $\beta_2$ -рецепторите в терапевтична доза. Стимулацията на  $\beta_1$ -рецепторите се осъществява при по-висока доза. Заемането на  $\beta_2$ -рецепторите активира аденил циклазата посредством стимулация на  $G_s$ -протеин. Увеличаването на цикличната АМР активира протеин киназа А, която след това фосфорилира таргетните протеини в гладкомускулните клетки. Това от своя страна води до фосфорилация на миозин левоверижната киназа, инхибиция на фосфоинозитид хидролизата и отваряне на големите проводими калций-активирани калиеви канали. Съществуват данни, че "maxi-K каналът" може да бъде активиран директно посредством  $G_s$ -протеин.

Фенотерол отпуска бронхиалната и васкуларна гладка мускулатура и предпазва от бронхоконстрикторни стимули като хистамин, метахолин, студен въздух и алергени (ранен отговор). След остро приложение освобождаването на бронхоконстрикторните и провъзпалителни медиатори от мастните клетки се инхибира. Още повече, след приложение на по-високи дози от фенотерол е било демонстрирано увеличаване на мукоцилиарния клирънс.

По-високи плазмени концентрации, които се достигат по-често при перорално, както и при интравенозно приложение, инхибират маточния мотилитет. При по-високи дози се наблюдават метаболитни ефекти: липолиза, глюкогенолиза, хипергликемия и хипокалиемия, причинена от засилената  $K^+$ -отлагане първоначално в скелетните мускули. Бета-адренергичните ефекти върху сърцето като увеличена сърдечна честота и контрактилност са причинени от васкуларното действие на фенотерол, стимулация на сърдечните  $\beta_2$ -рецептори и при много високи дози от стимулация на  $\beta_1$ -рецептори. Треморът е най-често наблюдавания ефект на  $\beta$ -агонистите. За разлика от действието върху бронхиалната гладка мускулатура, системните ефекти на  $\beta$ -агонистите довеждат до развитие на толеранс.

При клинични наблюдения е установено, че фенотерол е много ефикасен при манифестиран бронхоспазъм. Той предпазва от бронхоконстрикция, която възниква под влиянието на различни

стимули, като физически усилия, студен въздух и ранен отговор след контакт с алерген.

## 5.2. Фармакокинетични свойства:

След инхалация на фенотерол хидробромид при обструктивни белодробни заболявания се наблюдава бронходилатация в рамките на няколко минути. Бронходилататорният ефект трае от 3-5 часа.

След инхалация в зависимост от метода на инхалиране и използваната система, около 10-30 % от активната съставка, освобождаваща се от аерозола достига до долния респираторен тракт, докато остатъкът се депозира в горния респираторен тракт и в устата. В резултат на това част от фенотерола, който е бил приложен при инхалация, достига до гастро-интестиналния тракт. След инхалация на едно впръскване от Verotec дозир аерозол се абсорбира 17 % от дозата. След това абсорбцията следва двуфазен курс, 30 % от фенотерол хидробромид се абсорбират бързо с полу-живот от 11 минути, 70 % се абсорбират бавно с полу-живот от 120 минути.

Не съществува корелация между плазмените нива и кривата фармакодинамично време - отговор след инхалация. Продължителното бронходилататорно действие след инхалация, сравнено с това след интравенозно приложение, не е свързано със системните плазмени нива.

След перорално приложение около 60 % от фенотерол хидробромид са абсорбирани. Процентът, който е бил абсорбиран, е бил подложен на метаболизма на първото преминаване, като оралната бионаличност е паднала на около 1,5 %. Това обяснява защо погълнатата порция от активната съставка практически не участва в системните плазмени нива, получени след инхалация.

Системно приложеният фенотерол хидробромид се елиминира според 3-фазен модел с полу-живот от  $t_{a(1/2)} = 0,42 \text{ min}$ ,  $t_{b(1/2)} = 14,3 \text{ min}$  и  $t_{g(1/2)} = 3,2 \text{ h}$ . Метаболитната трансформация на фенотерол хидробромид при хора се наблюдава особено при сулфатния йон, предимно в интестиналната стена:

В неметаболизирано състояние, фенотерол хидробромид може да премине през плацентата и да проникне в майчиното мляко.

Няма достатъчно данни за действието на фенотерол хидробромид върху метаболизма на диабетичите.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

Студии за остра токсичност са били проведени при мишки, плъхове, кучета и маймуни при перорално, i.v., s.c., i.p. и инхалационно приложение. Пероралната ЛД<sub>50</sub> е била определена в порядъка от 1600 до 7400 mg/kg телесно тегло(BW) при възрастни гризачи, зайци и при кучета между 150 и 433 mg/kg BW. Интравенозната ЛД<sub>50</sub> за мишки, плъхове, зайци и кучета е била между 34 и 81 mg/kg телесно тегло. Когато е приложена чрез инхалация, токсичността е била много ниска. До 670 mg/kg телесно тегло, в зависимост от вида и експерименталния план не е била наблюдавана смъртност.

Изследване на токсичността с повтарящи се дози включва хронични опити при мишки, плъхове и кучета за периоди до 78 седмици и при различни методи на приложение, p.o., s.c., i.v., i.p. и при инхалиране.

Обобщено, изследването на токсичността при кучета, зайци, мишки и плъхове, показва находки, типични за приложение на бета-симпатикомиметици (напр. изчерпване на чернодробния гликоген, намаленото съдържание на гликоген в мускулите, намаленото ниво на калий в серума, тахикардия).

При по-високи дози са били наблюдавани миокардна хипертрофия и/или лезии при плъхове, мишки и зайци при различни начини на приложение на 1 mg/kg BW/d и повече, напр. при зайци след и.в. приложение над 4 седмици. При кучета – най-чувствителните към бета-адренергични видове – тези лезии са били получени от 0,019 mg/kg BW/d и нагоре.

Субакутни инхалационни студии при маймуни не показват директни, свързани със субстанцията токсични ефекти.

При изследване на токсичността върху репродукцията на плъхове и зайци при приложение чрез инхалиране не са установени тератогенни или ембриотоксични промени. Фертилноста и износването не са били понижени от фенотерол хидробромид.

При перорално приложение дози над 40 mg/kg BW/d не оказват увреждащи ефекти върху фертилноста на мъжки и женски плъхове. Дневната перорална доза до 25 mg/kg BW при зайци и до 38,5 mg/kg BW при мишки не са показали нито ембриотоксични, нито тератогенни ефекти.

При плъхове токолитичните ефекти са били наблюдавани при дози от 3,5 mg/kg BW/d, при 25 mg/kg BW/d е била наблюдавана слабо

повишена фетална и/или неонатална смъртност. Екстремно високи дози от 300 mg/kg BW/d p.o. и 20 mg/kg BW/d i.v. са показали увеличаване на малформациите.

Не е била наблюдавана мутагенна активност при тестване на фенотерол хидробромид ин витро и ин виво.

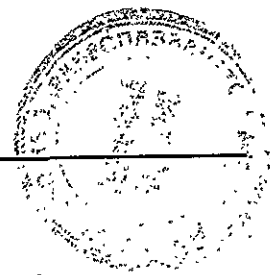
Студии за карциногенност при мишки (p.o., 18 месеца) и плъхове (p.o. и инхал., 24 месеца), осъществени при перорална доза от 25 mg/kg BW/d фенотерол хидробромид са довели до увеличаване на случаите на маточна лейомиома с различна миотична активност при мишки и мезовариална лейомиома при плъхове - познати промени, причинени от локалното действие на бета-адренергичните агенти върху маточните гладкомускулни клетки. Имайки предвид нивата на тези изследвания, резултатите не са приложими за хора. Всички други наблюдавани неоплазии се считат за обикновен тип неоплазия, проявяваща се спонтанно при използваните родове и не показва биологично свързано увеличаване на инцидентите в резултат на третиране с фенотерол.

Студиите за локален толеранс при i.v., i.a., оклузивно и семиоклузивно дермално приложение при зайци и вливането на капки на 0,05 или 0,1 % разтвор в конюнктивалния сак на зайци са били понесени добре.

## 6. Фармацевтични данни:

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

UDV 0,5 mg/2 ml	mg/2 ml
TH 1165 A (= Fenoterol hydrobromide)	0,5
Sodium chloride	17,0
1 N hydrochloric acid to pH=3,2	- 0,0012 ml
Purified water to	2,0 ml
UDV 1,25 mg/2 ml	mg/2 ml
TH 1165 A (= Fenoterol hydrobromide)	1,25
Sodium chloride	17,0
1 N hydrochloric acid to pH=3,2	- 0,0012 ml
Purified water to	2,0 ml



**6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

**6.3. Срок на годност:**

36 месеца

**6.4. Специални условия за съхранение:**

Да се съхранява на сигурно място извън достъпа на деца!

**6.5. Данни за опаковката:**

Полиетиленов флакон

**6.6. Препоръки при употреба:**

Пластмасовите флакони са предназначени само за инхалация с подходящ небулизатор и трябва да бъдат прилагани перорално или парентерално.

1. Подгответе небулизатора за пълнене според инструкциите, предвидени от производителя или лекаря.
2. Откъснете един флакон от лентата.
3. Отворете флакона при здраво усукване на върха.
4. Изтискайте съдържанието на флакона в резервоара на небулизатора.
5. Монтирайте небулизатора и го използвайте така, както е указано.
6. След употреба изхвърлете останалото в резервоара количество от разтвора и почистете небулизатора, следвайки инструкциите на производителя.

Тъй като пластмасовият флакон не съдържа консерванти, важно е съдържанието да бъде използвано скоро след отваряне, като за всяко приложение се използва нов флакон, за да се избегне микробно замърсяване. Флакон, който е частично използван, отворен или повреден трябва да се изхвърли.

**6.7. Име и адрес на производителя:**

Boehringer Ingelheim Limited  
Ellersfield Avenue  
Bracknell  
Berkshire  
Great Britain

7. Страни, в които е регистрирано лекарственото средство:  
Англия, Дания, Италия, Швейцария, Португалия, Гърция, Канада,  
Бразилия, Аржентина, ЮАР

8. Първа регистрация на лекарственото средство:

Berotec UDV 0,5 mg/2 ml - ЮАР - 13.11.1992 год.

Berotec UDV 1,25 mg/2 ml - ЮАР - 09.12.1991 год.

