

## **Berotec<sup>®</sup>**

bromidrato de fenoterol

### **Formas farmacêuticas e apresentações**

**BEROTEC 100:** aerossol dosificador: frasco com 10 ml (corresponde a 200 doses), acompanhado de bocal e AEROCÂMERA.

**BEROTEC 200:** aerossol dosificador: frasco com 15 ml (corresponde a 300 doses), acompanhado de bocal e AEROCÂMERA.

### **Outras formas farmacêuticas e apresentações**

**Gotas:** frasco com 20 ml.

**Xarope adulto:** frasco com 120 ml.

**Xarope pediátrico:** frasco com 120 ml.

### **Uso adulto e pediátrico**

### **Composição**

**BEROTEC 100** - cada dose do aerossol contém:

bromidrato de fenoterol..... 0,1 mg

**BEROTEC 200** - cada dose do aerossol contém:

bromidrato de fenoterol..... 0,2 mg

Excipientes: trioleato de sorbitana, monofluortriclorometano, mistura de gases propelentes.

### **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 recipiente do aerossol encontra-se sob pressão, não devendo ser forçado, perfurado e nem exposto a temperaturas superiores à 50°C. O prazo de validade do produto encontra-se

estampado no cartucho. 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 inquietações. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

**TODO 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.**

### **Informação técnica**

BEROTEC é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta<sub>2</sub> em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta<sub>1</sub> ocorre em dose mais alta. A ocupação de um receptor beta<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> possa ser ativado diretamente via proteína Gs.

BEROTEC relaxa a musculatura lisa bronquial e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como indução por esforço, 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, um aumento no *clearance* mucociliar tem sido demonstrado após a administração de doses mais elevadas de fenoterol. As concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais freqüentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração i.v., inibem a motilidade uterina. Também são observados em doses mais elevadas os efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalcemia, sendo este último causado pelo aumento de captação de K<sup>+</sup>, 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 beta<sub>2</sub> cardíaco e, em doses supraterapêuticas, pelo estímulo do receptor beta<sub>1</sub>. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais freqüentemente observado. Diferentemente dos efeitos na musculatura lisa bronquial, os efeitos sistêmicos dos beta-agonistas estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância. A ação de BEROTEC por inalação, em doenças pulmonares obstrutivas, inicia-se poucos minutos após a administração e perdura por 3 a 5 horas, aproximadamente.

Dependendo do método de inalação e do sistema utilizados, cerca de 10-30% do fármaco liberado pelo aerossol alcança, após a inalação, o trato respiratório inferior e o restante é depositado no trato respiratório superior e na boca. Como resultado, parte do fenoterol que foi administrado por inalação entra no trato gastrointestinal. Após inalação de um puff de BEROTEC 200 mcg, é determinada uma taxa de absorção de 17% da dose.

A absorção segue, então, um curso bifásico: 30% do fármaco é rapidamente absorvido, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvido vagorosamente, com meia-vida de 120 minutos. Não existe uma correlação entre os níveis sanguíneos e a curva farmacodinâmica tempo-efeito, após a inalação.

A ação broncodilatadora longa após inalação, comparada com a administração i.v., não é sustentada pelos níveis plasmáticos sistêmicos. Após administração oral, aproximadamente 60% do bromidrato de fenoterol é absorvido. A parcela absorvida sofre intenso metabolismo de primeira passagem hepática e, como resultado, a biodisponibilidade oral cai para cerca de 1,5%. É devido a isso que a porção deglutida do fármaco não contribui praticamente em nada para o nível plasmático sistêmico após a inalação.

BEROTEC administrado sistemicamente é eliminado de acordo com um modelo tricompartmental, com meia-vida de  $t_{\alpha}(1/2)=0,42$  minutos,  $t_{\beta}(1/2)=14,3$  minutos,  $t_{\gamma}(1/2)=3,2$  horas. A transformação metabólica do fármaco no homem ocorre quase exclusivamente por sulfatação, predominantemente na parede intestinal. 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.

Estudos de toxicidade aguda foram conduzidos em rato, camundongo, cão e macaco, por via oral, i.v., s.c., i.p. e inalatória. A  $DL_{50}$  oral em roedores adultos foi avaliada entre 1600-7400 mg/kg de peso corporal e em coelhos e cães entre 150-433 mg/kg de peso corporal. A  $DL_{50}$  i.v. para camundongo, rato, coelho e cão foi entre 34-81 mg/kg de peso corporal. Quando administrada por inalação,

a toxicidade foi muito baixa. Até 670 mg/kg de peso corporal, dependendo da espécie e do esquema experimental, não se observou mortalidade.

Estudos de toxicidade com doses repetidas incluem o teste crônico em camundongos, ratos e cães, por períodos de até 78 semanas e pela variação das vias de administração, v.o., s.c., i.v., i.p. e por inalação. Resumindo, em cão, coelho, camundongo e rato os estudos de toxicidade revelaram dados típicos após a administração de beta-simpaticomiméticos (p. ex. depleção de glicogênio hepático, conteúdo de glicogênio reduzido no músculo, níveis de potássio sérico reduzido, taquicardia). Em doses maiores, foram observadas hipertrofia e/ou lesões miocárdicas em rato, camundongo e coelho por várias vias de administração a partir de 1 mg/kg de peso corporal/dia; por exemplo em coelhos após administração i.v. por um período superior a 4 semanas. Em cães - espécie mais sensível a beta-adrenérgicos - tais lesões foram encontradas em doses progressivas a partir de 0,019 mg/kg de peso corporal/dia. Estudos subagudos por inalação em macacos não revelaram efeitos tóxicos diretamente relacionados ao fármaco.

Em estudos de toxicidade na reprodução, ratos e coelhos não revelaram alterações teratogênicas ou embriotóxicas, quando o medicamento foi administrado por inalação. A fertilidade e a cria não foram prejudicadas pelo bromidrato de fenoterol. Quando administradas oralmente, doses de até 40 mg/kg de peso corporal ao dia não mostraram ter efeitos deletérios na fertilidade de ratos machos e fêmeas. Doses diárias de até 25 mg/kg de peso corporal em coelhos e de até 38,5 mg/kg de peso corporal em camundongos não mostraram ter efeitos embriotóxicos nem teratogênicos. Em ratos, efeitos tocolíticos foram observados em doses de 3,5 mg/kg de peso corporal ao dia e, com 25 mg/kg de peso corporal ao dia, ocorreu um leve aumento na mortalidade fetal e/ou neonatal. Doses extremamente altas, de 300 mg/kg de peso corporal/dia via oral e de 20 mg/kg de peso corporal/dia i.v., revelaram um aumento na taxa de malformações.

A atividade mutagênica não foi observada quando o bromidrato de fenoterol foi testado *in vitro* e *in vivo*. Estudos de carcinogenicidade em camundongos (via oral por 18 meses) e em ratos (via oral e inalatória por 24 meses) revelaram

que doses de 25 mg/kg de peso corporal/dia de bromidrato de fenoterol induziram um aumento na incidência de leiomiomas uterinos com atividade mitótica variável em camundongos, e leiomiomas mesovarianos em ratos, efeitos conhecidos causados pela ação local de agentes beta-adrenérgicos nas células da musculatura lisa uterina em camundongos e ratos. Levando em consideração o nível de pesquisa atual, estes resultados não são aplicáveis ao homem. Todas as outras neoplasias encontradas foram consideradas tipos comuns de neoplasias, de ocorrência espontânea nas raças utilizadas, e não mostraram um aumento biologicamente relevante na incidência, resultante do tratamento com fenoterol. Os estudos de tolerância local em coelhos, com administrações i.v., i.a., dérmica oclusiva e semioclusiva e instilação de uma solução a 0,05 ou 0,1% no saco conjuntivo, foram bem tolerados.

### **Indicações**

Tratamento sintomático de crises agudas de asma.

Profilaxia da asma induzida por exercício.

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

### **Contra-indicações**

**Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a qualquer outro componente da fórmula.**

### **Precauções**

**Como ocorre com toda farmacoterapia, BEROTEC somente poderá 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 BEROTEC 100 ou 200 sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente. Em pacientes com diabetes melito descompensado, infarto recente do miocárdio, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, BEROTEC deve ser utilizado somente após minuciosa análise do risco e do benefício, sobretudo quando em altas doses.

Em caso de dispnéia aguda ou em estado de agravamento, o médico deve ser consultado imediatamente.

*Uso prolongado:* O uso sob demanda deve ser preferível ao uso regular. Os pacientes devem ser reavaliados para a administração ou intensificação do 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 beta<sub>2</sub>-agonistas pode provocar hipopotassemia potencialmente severa. Recomenda-se precaução em asma grave, pois seu efeito pode ser potenciado pela administração concomitante de

derivados da xantina, esteróides e diuréticos. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipopotassemia sobre o ritmo cardíaco.

Nestas situações, aconselha-se monitorizar os níveis séricos de potássio.

### **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 de BEROTEC sobre as contrações uterinas. 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 potenciado por beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e derivados da xantina. A administração concomitante de outros beta-miméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina (p. ex. teofilina) pode aumentar os efeitos colaterais. Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela a pacientes sob tratamento com inibidores da MAO ou com antidepressivos tricíclicos, uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada. A administração simultânea de beta-bloqueadores pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

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

### **Reações adversas**

Efeitos indesejáveis freqüentes atribuídos a BEROTEC são leves tremores dos músculos esqueléticos, nervosismo, cefaléia, tontura, taquicardia e



palpitações. Como com outros beta-miméticos, podem ocorrer fadiga, câibras musculares ou mialgia, náusea, vômito, sudorese. Raramente casos de diminuição na pressão sangüínea diastólica e aumento na pressão sangüínea sistólica, além de arritmias, particularmente após doses mais altas. Em casos raros foram observadas irritações locais ou reações alérgicas, especialmente em pacientes hipersensíveis. Como com outras terapêuticas inalatórias, foram observadas, em alguns casos, tosse, irritação local e, excepcionalmente, broncoconstrição paradoxal. O tratamento com beta<sub>2</sub>-agonistas pode ter como conseqüência uma hipocalemia potencialmente grave. Em casos individuais foram relatadas alterações psicológicas sob terapia com betamiméticos.

### **Posologia e modo de usar**

Aerossol dosificador

#### **BEROTEC 100 ou 200**

##### *a) Episódios de asma aguda*

Em muitos casos, 1 inalação de BEROTEC 200 é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Se a respiração não tiver melhorado notavelmente depois de 5 minutos, pode-se proceder a uma segunda inalação. Não tendo alívio dos sintomas, podem ser necessárias mais inalações. Nestes casos, os pacientes devem consultar o médico ou procurar, com urgência, o hospital mais próximo.

##### *b) Profilaxia de asma induzida por exercício*

1 a 2 doses do aerossol até 8 doses do aerossol ao dia, como dose máxima.

##### *c) Asma brônquica e outras enfermidades com constrição reversível das vias respiratórias.*

Se for necessária uma repetição do tratamento, 1 a 2 doses do aerossol até 8 doses do aerossol ao dia, como dose máxima.

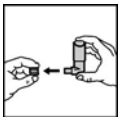
Para crianças, recomenda-se o uso de BEROTEC 100 ou 200 somente a critério médico e sob supervisão de um adulto.

### ***Instruções de uso***

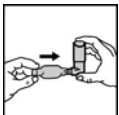
O uso correto do aerossol é essencial para uma terapêutica bem sucedida. Agitar o frasco e pressionar a válvula por duas vezes antes de utilizar o aerossol pela primeira vez.

O auxiliar inalatório AEROCÂMERA foi desenvolvido a fim de facilitar a administração de BEROTEC aerossol, permitindo seu uso também em crianças, e garantir a máxima eficácia terapêutica do produto. Quando usado corretamente, o auxiliar inalatório AEROCÂMERA promove uma melhora da inalação, permitindo a penetração da substância ativa até as áreas mais profundas dos brônquios.

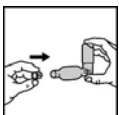
1. Retirar a tampa protetora.



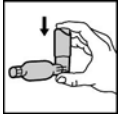
2. Encaixar a AEROCÂMERA no bocal do aerossol, utilizando a abertura maior.



3. Recolocar a tampa protetora do aerossol na abertura menor da AEROCÂMERA, a fim de evitar a saída precoce da substância ativa, e agitar energicamente o conjunto.



4. Mediante pressão do dedo indicador sobre a base do frasco, ativar a liberação do medicamento, conforme prescrito pelo médico. Fazer uma expiração normal.



5. Imediatamente após a expiração, retirar a tampa protetora, colocar a AEROCÂMERA entre os lábios, inspirar profundamente pela boca e prender a respiração por 5 a 10 segundos.



**Observações:**

*Item 5* -A inalação deve ser efetuada imediatamente após a liberação do medicamento do aerossol para dentro da AEROCÂMERA, evitando, assim, que as partículas flutuantes de substância ativa se fixem na parede interna da AEROCÂMERA sem exercer a sua ação.

Após o uso, lavar em água morna e deixar secar.

Deve-se obedecer cuidadosamente às instruções de uso e treinar inicialmente os diversos passos.

O recipiente encontra-se sob pressão, não devendo ser forçado, perfurado e nem exposto a temperaturas acima de 50°C.

Para verificar se o recipiente contém líquido, deve-se agitá-lo.

### **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 dos descritos em reações adversas, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremores, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e ruborização.

**Tratamento:** Administrar sedativos e tranqüilizantes; em casos graves, medidas de tratamento intensivo. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueadores dos beta<sub>1</sub>-receptores. Nos pacientes com asma brônquica deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e, portanto, deve-se ajustar cuidadosamente a dose.

### **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.

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 n° 6870

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**

Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286

Itapecerica da Serra - SP

SAC ☎ 0800-7016633

CNPJ/MF n° 60.831.658/0021-10

**Indústria Brasileira**

BPI 0157-02 e 0158-02 19961007