

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 aerosol dosificador + Aerocâmara: 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 monoidratado, 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.

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.

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

Informação técnica

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. 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 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, demonstrou-se um aumento no *clearance* mucociliar após a administração de doses mais elevadas de fenoterol. 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. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais freqüentemente observado. Diferentemente dos efeitos na musculatura lisa brônquica, os efeitos sistêmicos dos beta-agonistas estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância. O efeito broncodilatador de BEROTEC após inalação inicia-se poucos minutos após a administração e perdura por 3 a 5 horas no caso de doenças pulmonares obstrutivas. Dependendo do método de inalação e do sistema utilizado, cerca de 10-30% do fármaco liberado pelo aerossol alcançam o trato respiratório inferior, enquanto o restante é depositado no trato respiratório superior e na boca. Como resultado, parte do fenoterol administrado por inalação entra no trato gastrointestinal. Após inalação de um puff de BEROTEC 200 mcg, constata-se uma taxa de absorção de 17% da dose. A absorção segue, então, um curso bifásico: 30% do fármaco é rapidamente absorvido, com meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvido vagarosamente, com meia-vida

de 120 minutos. Não existe correlação entre os níveis sanguíneos e a curva farmacodinâmica tempo-efeito após a inalação.

A longa ação broncodilatadora após inalação, comparada com aquela após 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%. Devido a isso, a porção deglutida do fármaco não contribui praticamente em nada para o nível plasmático sistêmico após a inalação.

O 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 e em coelhos estava entre 1600-7400 mg/kg de peso corporal e, em cães, entre 150-433 mg/kg de peso corporal. A DL_{50} i.v. para camundongo, rato, coelho e cão estava entre 34-81 mg/kg de peso corporal. Quando administrada por inalação, a toxicidade foi muito baixa. Não se observou mortalidade até 670 mg/kg de peso corporal, dependendo da espécie e do esquema experimental.

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-simpatomiméticos (p. ex. depleção de glicogênio hepático, conteúdo de glicogênio reduzido no músculo, níveis de potássio sérico reduzido, taquicardia). Com doses maiores, observaram-se 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 com 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/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 até 38,5 mg/kg de peso corporal em camundongos não mostraram ter efeitos embriotóxicos nem teratogênicos. Em ratos, efeitos tocolíticos foram observados com doses de 3,5 mg/kg de peso corporal/dia e, com 25 mg/kg de peso corporal/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.

Não se observou atividade mutagênica 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 de 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. Em 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, o fármaco foi bem tolerado.

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, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. 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 quaisquer outros componentes da fórmula.

Precauções

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 a 0,5% sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente.

Em pacientes com diabete 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 deve ser preferível ao uso regular. Os pacientes devem ser avaliados 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 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. 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 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 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 antidepressivos tricíclicos, uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada. A administração simultânea de betabloqueadores 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

Os efeitos indesejáveis freqüentes atribuídos a BEROTEC são leves tremores dos músculos esqueléticos, nervosismo, cefaléia, tontura, taquicardia e palpitações. Pode ocorrer hipopotassemia potencialmente grave com a terapia beta₂-agonista. Como com outros beta-miméticos, pode ocorrer náusea, vômito, sudorese, fadiga e mialgia/cãibras musculares.

Raramente podem ocorrer casos de diminuição da pressão sangüínea diastólica e aumento da 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, menos comumente, broncoconstrição paradoxal.

Em casos individuais foram relatadas alterações psicológicas sob terapia com beta-miméticos.

Posologia e modo de usar

Xarope adulto

- 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.

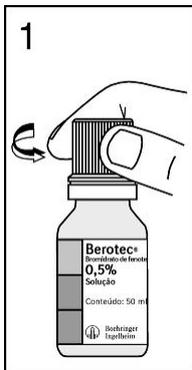
BEROTEC xarope pode ser utilizado por pacientes diabéticos, sem restrições dietéticas.

Gotas

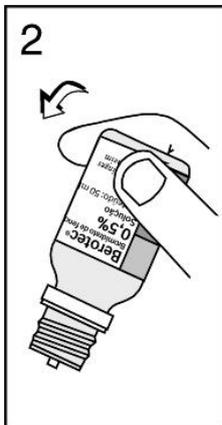
(1 ml = 20 gotas = 5,0 mg; 1 gota = 0,25 mg).

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.



Romper
o lacre da
tampa.



Virar o
frasco.



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 asma brônquica e outras enfermidades com estreitamento reversível das vias aéreas; por exemplo, bronquite crônica.
- 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 antes das refeições.

Para inalação

a) Crises agudas de asma

- Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade: em muitos 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 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, até 4 vezes ao dia.

- Crianças de 6 a 12 anos: 0,1 ml (2 gotas) por administração, até 4 vezes ao dia.

c) Asma brônquica e outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas

- Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade: 0,1 ml (2 gotas) por administração, até 4 vezes ao dia, se necessário.

- Crianças de 6 a 12 anos: 0,1 ml (2 gotas) por administração, até 4 vezes ao dia, se necessário.

d) 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, 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 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.

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: Após uso oral, lavagem gástrica. Administrar sedativos, tranqüilizantes; em casos graves, medidas de tratamento intensivo. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência, bloqueadores 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.

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 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

BPI 0045-02 19961009 e 0036-01 19920324