

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бифрадуал®

**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Бифрадуал®**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

Ипратропия бромид + Фенотерол

**Лекарственная форма:** раствор для ингаляций**Состав****1 мл препарата содержит:**

*Действующие вещества:* ипратропия бромида моногидрат – 0,261 мг, в пересчете на ипратропия бромид – 0,25 мг; фенотерола гидробромид – 0,50 мг.

*Вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, динатрия эдетата дигидрат, натрия хлорид, хлористоводородной кислоты раствор 1 М, вода очищенная.

**Описание:** прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с глюкокортикоидами.

**Код АТХ:** R03AL01**Фармакологическое действие****Фармакодинамика**

Препарат Бифрадуал® содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид – М-холиноблокатор и фенотерол –  $\beta_2$ -адреномиметик. Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония, обладающим антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Препарат Бифрадуал® тормозит рефлексы, вызываемые блуждающим нервом, противодействуя явлениям ацетилхолина-медиатора, высвобождающегося из окончаний блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, что происходит вследствие взаимодействия ацетилхолина с мускариновым рецептором, расположенным на гладких мышцах бронхов. Высвобождение ионов кальция опосредуется системой вторичных медиаторов, в число которых входит инозитола трифосфат (ИТФ) и

диацилглицерин (ДАГ).

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 15 % и более) отмечено в течение 15 мин, максимальный эффект достигался через 1-2 ч и продолжался у большинства пациентов до 6 ч после введения. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерол избирательно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов активирует аденилатциклазу через стимуляцию G<sub>s</sub>-белка. Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов происходит при использовании высоких доз.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при использовании фенотерола в дозах 0,6 мг, отмечалось усиление мукоцилиарного клиренса.

$\beta$ -адренергическое влияние препарата Бифрадуал<sup>®</sup> на сердечную деятельность, такое как увеличение частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, стимуляцией  $\beta_1$ -адренорецепторов. Как и при использовании других  $\beta$ -адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QT<sub>c</sub> при использовании высоких доз. При использовании фенотерола с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) этот эффект был непостоянным и отмечался в случае применения доз, превышающих рекомендуемые. Однако после применения фенотерола с помощью небулайзеров (раствор для ингаляций во флаконах со стандартной дозой) системное воздействие может быть выше, чем при использовании препарата с помощью ДАИ в рекомендуемых дозах. Клиническое значение этих наблюдений не установлено.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом агонистов  $\beta$ -адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействий на гладкие мышцы бронхов, к системным влияниям агонистов  $\beta$ -адренорецепторов может развиваться толерантность, однако клиническая значимость этого проявления не выяснена.

При совместном применении этих двух активных веществ бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на

мышцы бронхов и обеспечивается большая ширина терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза  $\beta$ -адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практически полном отсутствии побочных эффектов. При острой бронхоконстрикции эффект препарата Бифрадуал<sup>®</sup> развивается быстро, что позволяет использовать его при острых приступах бронхоспазма.

### ***Фармакокинетика***

Терапевтический эффект комбинации ипратропия бромиды и фенотерола является следствием его местного действия в дыхательных путях. Развитие бронходилатации не прямопропорционально фармакокинетическим показателям активных веществ. После ингаляции в легкие обычно попадает (в зависимости от лекарственной формы и метода ингаляции) 10-39 % от вводимой дозы препарата Бифрадуал<sup>®</sup>. Оставшаяся часть дозы осаждается на мундштуке, в ротовой полости и ротоглотке. Часть дозы, осевшая в ротоглотке, проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт.

Часть дозы препарата Бифрадуал<sup>®</sup>, попадающая в легкие, быстро достигает системного кровотока (в течение нескольких минут).

Отсутствуют доказательства того, что фармакокинетика комбинированного препарата отличается от таковой каждого из отдельных компонентов.

### ***Фенотерол***

Проглоченная часть дозы метаболизируется до сульфатных конъюгатов. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь низкая (около 1,5 %).

После внутривенного введения свободный и конъюгированный фенотерол составляют в 24-часовом анализе мочи соответственно 15 % и 27 % от введенной дозы. Общая системная биодоступность ингалируемой дозы фенотерола оценивается в 7 %.

Кинетические параметры, описывающие распределение фенотерола, рассчитаны по концентрации в плазме после в/в введения. После в/в введения профили плазменная концентрация-время могут быть описаны 3-камерной фармакокинетической моделью, согласно которой период полувыведения составляет примерно 3 часа. В этой 3-камерной модели кажущийся объем распределения фенотерола в равновесном состоянии приблизительно 189 л (приблизительно 2,7 л/кг).

Около 40 % фенотерола связывается с белками плазмы.

Доклинические исследования показали, что фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Общий клиренс фенотерола – 1,8 л/мин, почечный клиренс – 0,27 л/мин. Суммарная почечная экскреция (в течение 2 дней) меченой изотопом

дозы (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после внутривенного введения 65 %. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после внутривенного введения 14,8 %, после приема внутрь – 40,2 % в течение 48 часов. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через почки, составляла после приема внутрь около 39 %.

#### *Ипратропия бромид*

Суммарная почечная экскреция (в течение 24 часов) исходного соединения составляет примерно 46 % от величины внутривенно вводимой дозы, менее 1 % от величины дозы, применяемой внутрь, и примерно 3-13 % от величины ингаляционной дозы препарата. Исходя из этих данных, рассчитано, что общая системная биодоступность ипратропия бромида, применяемого внутрь и ингаляционно, составляет 2 % и 7-28 % соответственно. Таким образом, влияние проглатываемой части ипратропия бромида на системное воздействие незначительно.

Кинетические параметры, описывающие распределение ипратропия бромида, вычислялись на основании его концентраций в плазме после внутривенного введения. Наблюдается быстрое двухфазное снижение концентрации в плазме. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет примерно 176 л (приблизительно 2,4 л/кг). Препарат связывается с белками плазмы в минимальной степени (менее чем на 20 %). Доклинические исследования показали, что ипратропия бромид, являющийся четвертичным производным аммония, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения в конечной фазе составляет примерно 1,6 часа.

Общий клиренс ипратропия бромида составляет 2,3 л/мин, а почечный клиренс – 0,9 л/мин. После внутривенного введения примерно 60 % дозы метаболизируется путем окисления, главным образом в печени.

Суммарная почечная экскреция (в течение 6 дней) меченой изотопом дозы (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после внутривенного введения 72,1 %, после приема внутрь – 9,3 %, а после ингаляционного применения – 3,2 %. Общая меченая изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после внутривенного введения 6,3 %, после приема внутрь – 88,5 %, а после ингаляционного применения – 69,4 %. Таким образом, экскреция меченой изотопом дозы после внутривенного введения осуществляется, в основном, через почки. Период полувыведения исходного соединения и метаболитов составляет 3,6 часа. Основные метаболиты, выводящиеся с мочой, связываются с мускариновыми рецепторами слабо, и считаются неактивными.

## **Показания к применению**

Симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический обструктивный бронхит с наличием эмфиземы или без нее.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к фенотеролу, ипратропия бромиду, другим атропиноподобным препаратам или другим компонентам препарата Бифрадуал®.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Тахикардия.
- I триместр беременности.

## **С осторожностью**

Закрываются глаукома, артериальная гипертензия, недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, ишемическая болезнь сердца, гипертиреоз, феохромоцитомы, обструкция мочевыводящих путей, муковисцидоз, беременность (II и III триместры), период грудного вскармливания.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Препарат Бифрадуал® противопоказан в I триместре беременности.

Существующий клинический опыт показал, что фенотерол и ипратропия бромид не оказывают отрицательного действия на беременность. Тем не менее, при использовании этих препаратов во время беременности должны соблюдаться обычные меры предосторожности (II и III триместры). Следует принимать во внимание ингибирующее влияние фенотерола на сократимость матки.

### *Период грудного вскармливания*

Доклинические исследования показали, что фенотерол может проникать в грудное молоко. В отношении ипратропия бромида такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия бромида на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко, при назначении препарата Бифрадуал® женщинам, кормящим грудью, следует соблюдать осторожность.

### *Фертильность*

Отсутствуют клинические данные о влиянии фенотерола, ипратропия бромида или их комбинации на фертильность. Доклинические исследования не показали влияния

ипратропия бромида и фенотерола на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Ингаляционно.

Лечение должно проводиться под медицинским наблюдением (например, в условиях стационара). Лечение в домашних условиях возможно только после консультации с врачом в тех случаях, когда быстродействующий  $\beta$ -агонист в низкой дозе недостаточно эффективен. Также раствор для ингаляций может быть рекомендован пациентам в случае, когда аэрозоль для ингаляций не может использоваться или при необходимости применения более высоких доз.

Доза должна подбираться индивидуально, в зависимости от остроты приступа. Лечение обычно должно начинаться с наименьшей рекомендуемой дозы и прекращаться после того, как достигнуто достаточное уменьшение симптомов.

Рекомендуются следующие дозы:

#### **У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет**

##### ***Острые приступы бронхоспазма***

В зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 1 мл (20 капель) до 2,5 мл (50 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение доз, достигающих 4 мл (80 капель).

#### **Дети в возрасте 6-12 лет**

##### ***Острые приступы бронхиальной астмы***

В зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 0,5 мл (10 капель) до 2 мл (40 капель).

#### **Дети в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг)**

В связи с тем, что информация о применении препарата Бифрадуал® в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): 0,1 мл (2 капли) на килограмм массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель).

##### ***Инструкция по использованию небулайзера***

Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с подходящим небулайзером) и не применять перорально.

Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Рекомендуемая доза должна разводиться 0,9 % раствором натрия хлорида до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применяться (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор лекарственного препарата Бифрадуал® не должен разводиться дистиллированной водой.

Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением, остатки разведенного раствора следует уничтожать.

Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления. Длительность ингаляции может контролироваться по расходу разведенного раствора.

Раствор лекарственного препарата Бифрадуал® может применяться с использованием различных коммерческих моделей небулайзеров. Доза, достигающая легких, и системная доза зависят от типа используемого небулайзера и могут быть выше, чем соответствующие дозы при использовании дозированного аэрозоля (что зависит от типа ингалятора). При использовании централизованной кислородной системы раствор лучше применять при скорости потока 6-8 литров в минуту.

Необходимо следовать инструкции по применению, обслуживанию и чистке небулайзера.

### **Побочное действие**

Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и β-адренергических свойств препарата. Бифрадуал®, как и любая ингаляционная терапия, может вызывать местное раздражение. Неблагоприятные реакции определялись на основании данных, полученных в клинических и пострегистрационных исследованиях.

Самыми частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, ощущение сердцебиения, рвота, повышение систолического артериального давления и нервозность.

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

*Нарушения со стороны иммунной системы: редко\** – реакции гиперчувствительности, анафилактическая реакция.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко\** – гипокалиемия; *очень редко* – повышение глюкозы в сыворотке крови.

*Нарушения психики: нечасто* – нервозность; *редко* – возбуждение, ментальные нарушения.

*Нарушения со стороны нервной системы: нечасто* – головная боль, головокружение, тремор; *частота неизвестна* – гиперактивность.

*Нарушения со стороны органа зрения: редко\** – глаукома, увеличение внутриглазного давления, нарушения аккомодации, мидриаз, нечеткое зрение, боль в глазах, отек роговицы,



гиперемия конъюнктивы, появление ореола вокруг предметов.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто* – тахикардия, ощущение сердцебиения; *редко* – аритмия, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия\*, ишемия миокарда\*.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто* – кашель; *нечасто* – фарингит, дисфония; *редко* – бронхоспазм, раздражение глотки, отек глотки, ларингоспазм\*, парадоксальный бронхоспазм\*, сухость глотки\*.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* – рвота, сухость во рту, тошнота; *редко* – стоматит, глоссит, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, запор\*, диарея, отек полости рта\*, изжога.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко* – крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек\*, повышенное потоотделение\*, петехии.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко* – мышечная слабость, миалгии, спазм мышц.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко* – задержка мочи.

*Лабораторные и инструментальные данные: нечасто* – повышение систолического артериального давления; *редко* – повышение диастолического артериального давления.

\* Оценка произведена на основании верхней границы 95 % доверительного интервала, рассчитанного по общей популяции пациентов.

***Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.***

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, ощущения сердцебиения, тремора, повышения или понижения артериального давления, увеличения различия между систолическим и диастолическим артериальным давлением, стенокардии, аритмии и чувства «приливов» крови к лицу. Также наблюдались метаболический ацидоз и гипокалиемия.

Симптомы передозировки ипратропия бромидом (такие как: сухость во рту, нарушение аккомодации), учитывая большую широту терапевтического действия препарата Бифрадуал® и местный способ применения, обычно маловыражены и имеют преходящий характер.



## *Лечение*

Необходимо прекратить прием препарата Бифрадуал®. Следует учитывать данные мониторинга кислотно-щелочного баланса крови. Рекомендуется назначение седативных средств, анксиолитических лекарственных препаратов (транквилизаторов), в тяжелых случаях – интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение  $\beta$ -адреноблокаторов, предпочтительнее селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в связи с опасностью тяжелого бронхоспазма, который может привести к смертельному исходу.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Длительное одновременное применение препарата Бифрадуал® с другими антихолинергическими препаратами не рекомендуется в виду отсутствия данных.

$\beta$ -адренергические и антихолинергические средства, производные ксантина (например, теofilлин) могут усиливать бронхорасширяющее действие препарата Бифрадуал®. Одновременное применение других  $\beta$ -адреномиметиков, антихолинергических средств или производных ксантина (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов. Гипокалиемия, связанная с применением  $\beta$ -адреномиметиков, может быть усилена одновременным применением 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 мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Следует с осторожностью назначать  $\beta_2$ -адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие  $\beta$ -адренергических средств.

Ингаляция галогенизированных углеводородных лекарственных средств для общей анестезии (галотан, трихлорэтилен, энфлуран) может усилить влияние  $\beta$ -адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Совместное применение препарата Бифрадуал® с кромоглициевой кислотой и/или глюкокортикостероидами увеличивает эффективность терапии.

### **Особые указания**

*Одышка*

В случае неожиданного быстрого усиления одышки (затруднений дыхания) следует без промедления обратиться к врачу.

#### *Гиперчувствительность*

После применения препарата Бифрадуал® могут возникнуть реакции немедленной гиперчувствительности, признаками которой в редких случаях могут быть: крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, отек ротоглотки, анафилактический шок.

#### *Парадоксальный бронхоспазм*

Препарат Бифрадуал®, как и другие ингаляционные препараты, способен вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может угрожать жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма применение препарата Бифрадуал® следует немедленно прекратить и перейти на альтернативную терапию.

#### *Длительное применение*

У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, препарат Бифрадуал® должен применяться только по мере необходимости. У пациентов с легкой формой ХОБЛ симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения.

У пациентов с бронхиальной астмой следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих  $\beta_2$ -адреномиметики, таких как Бифрадуал®, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции увеличение дозы  $\beta_2$ -агонистов, в том числе данного препарата, больше рекомендуемой в течение длительного времени не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом Бифрадуал® только под медицинским наблюдением.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики ЖКТ.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Препарат Бифрадуал® должен использоваться с осторожностью у пациентов, предрасположенных к остроугольной глаукоме. Известны отдельные сообщения об осложнениях со стороны органа зрения (например, повышение внутриглазного давления,

мигриаз, закрытоугольная глаукома, боль в глазах), развившихся при попадании ингаляционного ипратропия бромид (или ипратропия бромид в сочетании с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов) в глаза. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы могут быть боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, появление ореола вокруг предметов и цветных пятен перед глазами в сочетании с отеком роговицы и покраснением глаз, вследствие конъюнктивальной инъекции сосудов. Если развивается любая совокупность этих симптомов, показано применение глазных капель, снижающих внутриглазное давление, и немедленная консультация специалиста.

Для предупреждения попадания раствора в глаза рекомендуется, чтобы раствор, используемый с помощью небулайзера, вдыхался через мундштук. При отсутствии мундштука должна использоваться плотно прилегающая к лицу маска. Особенно тщательно должны заботиться о защите глаз пациенты, предрасположенные к развитию глаукомы.

#### *Системные эффекты*

При таких заболеваниях, как недавно перенесенный инфаркт миокарда, недостаточно контролируемый сахарный диабет, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитомы, обструкция мочевыводящих путей (например, при гиперплазии предстательной железы или обструкции шейки мочевого пузыря) Бифрадуал<sup>®</sup> должен применяться только после тщательной оценки риск/польза, особенно при использовании доз, превышающих рекомендуемые.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

В постмаркетинговых исследованиях отмечались редкие случаи возникновения ишемии миокарда при приеме  $\beta$ -агонистов. Пациентам с сопутствующими серьезными заболеваниями сердца, например, ишемической болезнью сердца, аритмиями или выраженной сердечной недостаточностью, получающими препарат Бифрадуал<sup>®</sup>, следует обратиться к врачу, в случае появления болей в сердце или других симптомов, указывающих на ухудшение заболеваний сердца. Необходимо обращать внимание на такие симптомы как одышка и боль в груди, т.к. они могут быть как сердечной, так и легочной этиологии.

#### *Гипокалиемия*

При применении  $\beta_2$ -агонистов может возникать гипокалиемия (см. раздел «Передозировка»).

У спортсменов применение препарата Бифрадуал<sup>®</sup> в связи с наличием в его составе фенотерола может приводить к положительным результатам тестов на допинг.

#### *Вспомогательные вещества*

Препарат Бифрадуал® содержит консервант бензалкония хлорид и стабилизатор динатрия эдетат дигидрат. Во время ингаляции эти компоненты могут вызывать бронхоспазм у чувствительных пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Исследования по изучению влияния препарата Бифрадуал® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности, так как возможно развитие головокружения, тремора, нарушения аккомодации глаз, мириаза и нечеткого зрения. При возникновении указанных выше нежелательных ощущений следует воздержаться от таких потенциально опасных действий, как управление транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл + 0,5 мг/мл.

По 10, 15, 20 или 30 мл препарата во флаконы темного стекла с полиэтиленовой капельницей и завинчивающейся полиэтиленовой крышкой с контролем первого вскрытия или во флаконы темного стекла с полиэтиленовой капельницей и завинчивающейся полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги самоклеящейся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С, не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года. После вскрытия – 6 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «ЮжФарм», 353821, Краснодарский край, Красноармейский район, ст-ца Ивановская, ул. Дубинская, д. 65.

Тел.: +7 (86131) 5-35-65.

Факс: +7 (86131) 2-28-28.

E-mail: info@yuzhpharm.ru.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 09.04.2024 № 6985  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**Производитель**

ООО «ЮжФарм», Краснодарский край, Крымский муниципальный район, с.п. Троицкое,  
ст-ца Троицкая, тер. Нефтепромплощадка.