

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEROTEC N, 100 mikrogrammi/annuses inhalatsiooniaerosool, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inhalatsiooniaerosooli üks annus sisaldab 100 mikrogrammi fenoteroolvesinikbromiidi.
INN. *Fenoterolum*

Abiained: 1 inhalatsiooniannus (vajutus) sisaldab kuni 15,597 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma hoogude ja pöörduvast hingamisteede obstruktsioonist tingitud seisundite, nt kroonilise obstruktiivse bronhiidi, sümptomaatiline ravi.
Füüsilisest koormusest tingitud astma profülaktika.

Märkus. Astmahoogude ja steroididele alluva kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientide puhul tuleb kaaluda samaaegset põletikuvastast ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

a) *Äge astmahoog ja muud seisundid, millega kaasneb mööduv hingamisteede ahenemine*
Enamikel juhtudel piisab kiireks sümptomite leevendamiseks 1 annuse inhaleerimisest. Kui hingamine ei ole 5 minuti jooksul märgatavalt paranenud, võib inhaleerida teise annuse, maksimaalselt kuni 8 vajutust ööpäevas. Kui hoog ei ole leevenenud 2 vajutusega, võivad vajalikuks osutuda täiendavad vajutused. Sellises olukorras peavad patsiendid otsekohe nõu küsima arstilt või lähimast haiglast (vt lõik 4.4).

b) *Pingutusastma profülaktika.* 1...2 annust enne füüsilist koormust, maksimaalselt kuni 8 annust päevas.

Lastele võib BEROTEC N aerosooli manustada vaid arsti korraldusel ja täiskasvanu juuresolekul.

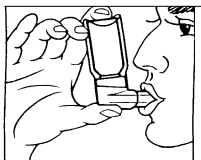
Kasutusjuhend

Ravimi õige kasutamine on eduka ravi eelduseks.

Enne aerosooli esmakordset manustamist vajutada 2 korda dosaatorkorgile.

Järgida alltoodud juhendit iga kord enne ravimi tarvitamist:

1. Eemaldada huuliku kaitsekork.
2. Hingata sügavalt välja.



(Joonis 1)

3. Hoida ballooni nii, nagu näidatud joonisel 1 ja asetada huuliku ots suhu. Nool ning ballooni põhi peavad olema suunaga ülespoole;
4. Hingata võimalikult sügavalt sisse, vajutades samal ajal ballooni põhjale, sel hetkel vabaneb kindel annus ravimit. Hoida paar sekundit hinge kinni, seejärel võtta huulik suust ning hingata välja.

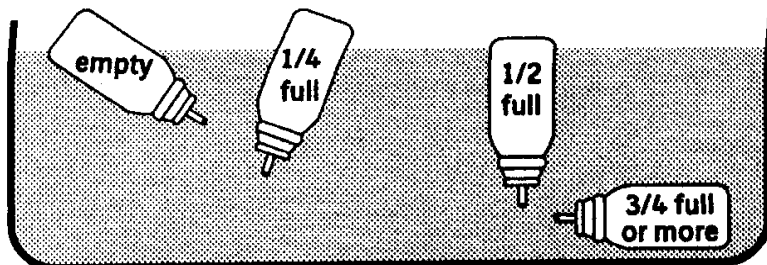
Kui osutub vajalikuks teine inhalatsioon, tuleb korrata sama tegevust (sammud 2...4).

5. Pärast tarvitamist sulgeda balloon kaitsekorgiga.
6. Kui aerosoolballooni ei ole 3 päeval tarvitatud, tuleb dosaatorkorki korraks liigutada.

Balloon on läbipaistmatu. Seetõttu ei saa kindlaks teha, millal ta tühjaks saab. Aerosool on ette nähtud **200** annustamiseks, kuid pärast äratarvitamist võib balloonis siiski leiduda väike kogus lahust. Vaatamata sellele tuleb kasutusele võtta uus balloon, vastasel juhul võib inhaleeritav ravimiannus olla vale.

Balloonis olevat ravimikogust saab kontrollida järgmiselt:

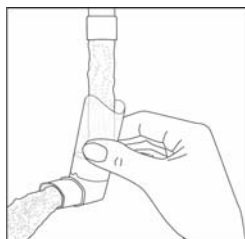
Eemaldada huulik ja asetada balloon veeanumasse. Aerosooli kogust hinnatakse ballooni asendi järgi vees (vt joonis 2).



(Joonis 2)

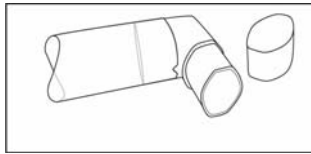
Puhastage oma inhalaatorit vähemalt üks kord nädalas. Tähtis on see, et hoiaksite oma inhalaatori huuliku puhtana, mis tagab, et ravim ei kogune sinna ning ei takista pihustamist.

Puhastamiseks võtke kõigepealt ära tolmukate ning eemaldage metallballoon inhalaatorist. Loputage inhalaator sooja veega läbi, niikaua kuni kogunenud ravimit ja/ega mustust ei ole näha.



(Joonis 3)

Pärast puhastamist raputage vesi inhalaatorist välja ja laske tal õhu käes kuivada **ilma** igasuguseid küttesüsteeme kasutamata. Kui huulik on kuiv, siis paigutage tagasi metallballoon ja tolmukate.



(Joonis 4)

HOIATUS:

Plastikust huulik on spetsiaalselt disainitud BEROTEC N'i jaoks, et alati kindlustada ravimi õige annustamine. Huulikut ei tohi kasutada teistel aerosoolballoonidel, samuti võib BEROTEC N'i tarvitada ainult tootega kaasasoleva huulikuga.

Balloon on rõhu all, mistõttu ei tohi seda mingil juhul avada jõuga ja hoida temperatuuril üle 50°C.

4.3 Vastunäidustused

Hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, tahhükardia. Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

BEROTEC N aerosooli uue vormi esmakordsel kasutamisel võib tunda maitseerinevust võrreldes CFC-sisaldava aerosooliga, patsiente tuleks sellest informeerida. Haigeid tuleb teavitada ka sellest, et ravimi erinevad vormid on vajadusel omavahel asendatavad ning et maitseomadused ei mõjuta ravimi ohutust ja efektiivsust.

Teisi sümpatomimeetikume võib BEROTEC N'iga koos manustada vaid arsti ettekirjutusel. Antikoliinergilisi ravimeid võib inhaleerida koos BEROTEC N'iga.

Alljärgnevatel juhtudel peab BEROTEC N'i kasutama eriti ettevaatlikult, eriti siis, kui on vajalik soovitatud annustest suuremate annuste kasutamine: diabeet, hiljutine müokardiinfarkt, raske orgaaniline südame- või veresoonkonna haigus, hüpertüreoos ja feokromotsütoom.

Ägeda, kiiresti süveneva hingamisraskuse korral tuleb viivitamatult pöörduda arsti poole.

Pikaajaline kasutamine:

- Ravimi manustamine vajadusel (sümptomite tekkimisel) on eelistatav regulaarsele tarvitamisele.
- Ravimi sagedase vajaduse korral tuleb raviskeemi lisada põletikuvastane ravim (nt. inhaleeritav kortikosteroid).

Bronhide obstruktsiooni süvenemise korral on sobimatu ja ohtlik suurendada β_2 -agonistide nagu BEROTEC N'i annuseid üle soovitatava annuse pikema aja vältel. β_2 -agonistide suuremate annuste vajadusel obstruktsiooni kupeerimiseks võib tegemist olla haiguse kontrolli alt väljumisega. Sellisel juhul tuleb patsiendi raviplaani, eriti põletikuvastane (baas)ravi üle vaadata, et ennetada võimalikke eluohtlikke olukordi haigusnähtude süvenemise korral.

β_2 -agonistide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Ettevaatus on vajalik raske astma korral, kuna hüpokaleemiat võib potentseerida ksantiini derivaatide, glükokortikosteroidide, ja diureetikumide samaaegne kasutamine. Hüpoksia võib süvendada hüpokaleemiast tingitud südame rütmihäireid. Digoksiini saavatel patsientidel, kel esineb suurenenud vastuvõtlikkus arütmiatele, võib tagajärjeks olla hüpokaleemia. Seetõttu soovitatakse pidevalt jälgida plasma kaaliumisisaldust.

Sümpatomimeetiliste ravimite, sh BEROTEC N'iga, võivad kaasneda kardiovaskulaarsed toimed. Müügi järgsetest andmetest ja avaldatud kirjandusest on mõningaid tõendeid β -agonistidega kaasnevate müokardi isheemia harvade juhtumite kohta. Kaasuva raske südamehaigusega (nt südame isheemiatõbi, arütmia või raske südamepuudulikkus) patsiente, kes saavad BEROTEC N'i tuleb

hoiatada, et nad otsiksid meditsiinilist konsultatsiooni, kui nad tunnevad valu rinna piirkonnas või teisi südamehaiguse halvenemisele viitavaid sümptomeid. Tähelepanu tuleb pöörata selliste sümptomite nagu düspnoe ja rinna piirkonna valu hindamisele, kuna need võivad olla nii respiratoorse kui kardiaalse päritoluga.

BEROTEC N kasutamine võib fenoterooli tõttu anda positiivseid tulemusi aine mittekliinilise kuritarvitamise testides, nt sportliku sooritusvõime parandamise kontekstis (doping).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised β -adrenomimeetikumid, antikolinergilised ravimid ning ksantiini derivaadid (nt teofülliin), võivad tugevdada fenoterooli toimet, samuti võivad suurendada kõrvaltoimete sagedust.

Potentsiaalselt ohtlik bronhodilateeriva toime vähenemine võib kaasned a β -blokaatorite samaaegse tarvitamise korral.

B-adrenomimeetikume tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, keda ravitakse MAO inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega, kuna β -adrenomimeetikumide toime võib tugevneda.

Süsivesinike halogeenpreparaatide nagu halotaani, triklooretüleeni ja enfluraani inhalatsioon võib potentseerida β -adrenomimeetikumide kardiovaskulaarseid toimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Fenoterooli fertiilsust mõjustavate omaduste kohta kliinilised andmed puuduvad. Fenoterooliga läbiviidud mittekliinilised uuringud ei näidanud ebasoodsaid toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Prekliinilistes uuringutes ja ravimi kasutamiskogemuste andmetel ei ole kõrvaltoimeid lootele täheldatud. Siiski, nagu kõikide ravimite puhul, tuleb kasutamisel raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, olla ettevaatlik. Fenoterool vähendab emaka kontraktiilsust.

Imetamine

Prekliiniliste andmete alusel eritub fenoterool rinnapiima. Ohutus imikule rinnaga toitmise perioodil ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Siiski tuleb patsiente teavitada, et kliinilistes uuringutes on täheldatud selliseid sümptomeid nagu peeringlus. Seega soovitatakse olla ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad sellised sümptomid, siis nad peavad hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Nagu ka teised β -agonistid, võib BEROTEC N põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid, sh rasket hüpokaleemiat. Nagu ka muu inhalatsioonravi korral, võivad BEROTEC N ravi puhul esineda lokaalsed ärritusnähud.

Esinemissagedused vastavalt MedDRA konventsioonile:

Väga sage	$\geq 1/10$;
Sage	$\geq 1/100$, $< 1/10$;
Aeg-ajalt	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;
Harv	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$;

Väga harv < 1/10 000
Teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Uuringud

Teadmata: süstoolse vererõhu tõus, diastoolse vererõhu langus

Südame häired

Aeg-ajalt: arütmia

Teadmata: müokardi isheemia, tahhükardia, südamepekslemine

Närvisüsteemi häired

Sage: treemor

Teadmata: peavalu, pearinglus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha

Aeg-ajalt: paradoksaalne bronhospasm

Teadmata: kõri ärritus

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus

Teadmata: liighigistamine, nahareaktsioon nagu lööve ja urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: lihasspasm, lihasvalu, lihasnõrkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpokaleemia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: ülitundlikkus

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: agiteeritus

Teadmata: närvilisus

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Tahhükardia, südamepekslemine, treemor, hüpertensioon või hüpotensioon, pulsirõhu suurenemine, isheemiline valu südames, rütmihäired, õhetus. Täheldatud on ka metaboolset atsidoosi, kui fenoterooli on manustatud suuremate annustena kui BEROTEC N kinnitatud näidustustel soovitatud.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline: trankvillisaatorid, β_1 -adrenoblokaatorid, rasketel juhtudel intensiivravi.

Adrenoblokaatorite manustamisel tuleb arvestada bronhiobstruktsiooni tekke või süvenemise võimalusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid

ATC-kood: R03AC04

BEROTEC N on efektiivne bronhodilataator, mis on mõeldud kasutamiseks ägeda astma ja teiste haiguste puhul, millega kaasneb mööduv hingamisteede ahenemine nagu krooniline obstruktiivne bronhiit kas koos kopsuemfüseemiga või ilma selleta. Pärast suukaudset manustamist saabub BEROTEC N toime mõne minuti jooksul ning kestab kuni 8 tundi. Pärast fenoteroolvesinikbromiidi inhaleerimist obstruktiivsete kopsuhaiguste puhul saabub bronhodilatatsioon mõne minuti jooksul. Bronhe lõõgastav toime kestab 3...5 tundi.

Kuni 3 kuud kestnud võrdlevates kliinilistes uuringutes HFA (hüdrofluoroalkaan)- ja CFC (klorofluorosüsiniik) – vormiga täiskasvanud astmaatikutel, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel ja astmahaigetel lastel leiti, et nimetatud vormid on terapeutiliselt ekvivalentsed.

Fenoteroolvesinikbromiid on otseselt toimiv sümpatomimeetikum, stimuleerides terapeutilistes annustes selektiivselt β_2 -retseptoreid. β_1 -retseptoreid stimuleeriv toime saabub suurematel annustel (nt manustamisel tokolüüsi korral). B_2 -retseptorid aktiveerivad adenülaadi tsüklaasi G_s -proteiini kaudu. Tsükliilise AMP hulga suurenemine aktiveerib proteiinkinaasi A, mis fosforüleeerib valke silelihaskudedes. Selle tulemusel toimub müosiini kergete ahelate kinaasi fosforüleerumine, fosfoinositooli hüdrolyüs inhibeerub ning avanevad kaltsium-aktiveeritud kaaliumikanalid. On tõendeid ka selle kohta, et kaaliumikanaleid saab otseselt aktiveerida üle G_s -proteiini.

Fenoterool lõõgastab bronhide ja veresoonte silelihaseid ning vähendab bronhide ahenemist histamiini, metakoliini, külma õhu ja allergeenide toimel. Pärast ravimi manustamist pärsitakse ka põletikumediaatorite vabanemine neurorakkudest. Fenoterooli suuremate annuste manustamisel on näidatud bronhide mukotsiliaarse kliirensi suurenemist (0,6 mg).

Kõrgemate plasmakontsentratsioonide puhul, fenoterooli suukaudsel või intravenoosel manustamisel väheneb emaka kontraktiilsus. Suuremate annuste korral on kirjeldatud ravimi metaboolset toimet: lipolüüsi, glükogenolüüsi, hüperglükeemiat ja hüpokaleemiat, viimane on tingitud peamiselt skeletilihaste suurenenud kaaliumivajadusest. β -adrenergiline toime südamele nt pulsisageduse ja kontraktiilsuse suurenemine on tingitud fenoterooli toimest veresoontele, südame β_2 -retseptorite stimulatsioonist ning terapeutilisi annuseid ületavates annustes β_1 -retseptorite stimulatsioonist. Nii nagu ka teiste β -adrenergiliste ainete puhul, on registreeritud QTc intervalli pikenemist. Fenoterooli doseeritud aerosooli-inhalaatoriga (MDI) seoses on sellised juhtumid olnud tagasihoidlikud ning täheldatud soovituslikest annustest suuremate korral. Siiski pärast nebulisaatoritega (UDVd, inhalatsioonilahus) manustamist võib süsteemselt ringleva aine kontsentratsioon olla kõrgem kui pärast soovitatavate MDI annuste manustamist (vt lõik Annustamine ja manustamisviis). Selle kliinilist tähendust ei ole kindlaks tehtud. Erinevalt toimest bronhide silelihastele, põhjustavad β -agonistide poolt skeletilihastele avalduvad süsteemsed toimed tolerantsuse arengut.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fenoterooli farmakokineetikat on uuritud pärast veenisest, inhaleeritavat ja suukaudset annustamist. BEROTEC N ravitoime saabub lokaalse hingamisteedesse avalduva toime kaudu. Seega ei pruugi ravimi kontsentratsioon plasmas olla seoses bronhe lõõgastava toimega.

Ehkki HFA koostis ja tavaline CFC koostis kutsuvad esile süsteemselt tsirkuleeriva fenoterooli erineva kontsentratsiooni, võib mõlemat koostist pidada terapeutiliselt võrdseteks.

Imendumine

Pärast inhalatsiooni jõuab 10...30% aerosoolsest preparaadist vabanenud toimeainest alumistesse hingamisteedesse, olenevalt inhalatsiooni meetodist ja kasutatud süsteemist. Ülejäänud jääb ülemistesse hingamisteedesse ja suhu, misjärel ta neelatakse alla.

Fenoterooli absoluutne biosaadavus pärast BEROTEC N annustatud aerosooli inhaleerimist on 18,7%. Imendumine kopsust toimub kahefaasiliselt. 30% fenoteroolvesinikbromiidi annusest imendub kiiresti poolväärtusajaga 11 minutit ning 70% imendub aeglaselt poolväärtusajaga 120 minutit.

Maksimaalseid kontsentratsioone plasmas (C_{max}) 45,3 pg/ml täheldati bronhiaalastmat põdevatel patsientidel 15 minutit pärast 100 mcg fenoterooli ühekordset inhaleerimist CFC-MDI abil. Siiski tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringud, kel kohaldati sagedasemaid vereproovide võtmisi farmakokineetika uuringuteks, näitasid, et maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saabusid varem, 2...3,5 minutit annustamisjärgselt. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas pärast fenoterooli ühekordse annuse 200 mcg inhaleerimist HFA-MDI abil olid madalamad ning saabusid hiljem kui pärast CFC-MDI abil inhaleerimist (CFC-MDI: C_{max} 165 pg/ml, t_{max} 3,5 minutit; HFA-MDI: C_{max} 66,9 pg/ml, t_{max} 15 minutit).

Pärast suukaudset manustamist imendub ligikaudu 60% fenoteroolvesinikbromiidi annusest. Imendunud ravimi kogus allub ulatuslikult esmase maksapassaaži efektile, mille tagajärjel on suukaudne biosaadavus umbes 1,5%. Seega pärast inhalatsiooni toimeaine allaneelatud osa mõjutab kontsentratsiooni plasmas ainult tühisel määral.

Jaotumine

Fenoterool jaotub laialdaselt kogu organismis. Jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral pärast veenisest manustamist (V_{ss}) on 1,9...2,7 l/kg. Fenoterooli ümberpaigutamist plasmas pärast veenisest manustamist kirjeldab adekvaatselt 3-kambiline jaotusmudel. Poolväärtusajad on $t_{\alpha} = 0,42$ minutit, $t_{\beta} = 14,3$ minutit ja $t_{\gamma} = 3,2$ tundi. Seonduvus plasmavalkudega on 40...55%.

Metabolism

Fenoterool allub inimestel ulatuslikule metabolismile glükuroniidideks ja sulfaatideks konjugeerumise läbi. Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse fenoterool peamiselt sulfaatiooni abil. Selline esialgse ravimi metaboolne inaktiveerimine algab juba soole seinas.

Eritumine

Biotransformatsioon, sh eritumine sapiga, langeb suuremas osas (ligikaudu 85%) keskmise totaalse kliirensi arvele, mis on 1,1...1,8 l/min pärast veenisest manustamist. Fenoterooli renaalne kliirens (0,27 l/min) vastab umbes 15%-le süsteemselt tsirkuleeriva annuse keskmisest totaalsest kliirensist. Võttes arvesse ravimi plasmavalkudega seondunud fraktsiooni, viitab renaalse kliirensi väärtus fenoterooli tubulaarsele eritumisele lisaks glomerulaarfiltratsioonile.

Pärast suukaudset ja veenisest manustamist on uriiniga erituv üldradioaktiivsus vastavalt ligikaudu 39% ja 65% annusest ning väljaheitega erituv üldradioaktiivsus on vastavalt 40,2% ja 14,8% annusest 48 tunni jooksul. Pärast suukaudset manustamist eritub 0,38% annusest uriiniga esialgse ühendina, samas kui pärast veenisest manustamist eritub esialgsel kujul 15%. Pärast inhaleerimist annustatud aerosooli inhalaatorist eritub 2% annusest renaalselt muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

Fenoteroolvesinikbromiid läbib platsenta ja imendub ka rinnapiima.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

BEROTEC N'i korduvate annustega teostatud toksikoloogilised uuringud on näidanud, et HFA-d sisaldava ja traditsioonilise, CFC-d sisaldava ravimvormi toksikoloogiline profiil on sarnane.

Suukaudsed LD_{50} väärtused täiskasvanud hiirtel, rottidel ja küülikutel olid vahemikus 1 600...7 400 mg/kg ning koertel 150...433 mg/kg. Veenisisesed LD_{50} väärtused hiirtel, rottidel, küülikutel ja koertel olid vahemikus 30...81 mg/kg. Äge toksilisus pärast inhaleerimist oli rottidel, koertel ja ahvidel väga madal. Olenevalt eksperimendi kavast, ei täheldatud suuremust inhalatsiooniansuste 0,58...670 mg/kg puhul.

Korduvannuse toksikoloogilised uuringud hõlmasid hiirte, rottide ja koerte pikaajalist testimist kuni 78-nädalaste perioodide jooksul, kellele oli ravimit manustatud erineval viisil (suukaudselt, nahaalusi,

veenisisesi, kõhuõõnde ja inhalatsiooni teel). Kokkuvõttes ilmutasid toksikoloogilised uuringud Vastavatel liikidel leide, mis järgnevad tüüpiliselt β -sümpatomimeetikumide manustamisele (nt glükogeeni sisalduse vähenemine maksas, kaaliumitaseme langus seerumis, tahhükardia). Annuste > 1 mg/kg/ööpäevas manustamise järgselt, kasutades erinevaid manustamisviise, täheldati rottidel, hiirtel ja küülikutel müokardi hüpertroofiat ja/või kahjustusi. Koertel, kes on β -adrenergiliste ravimite suhtes kõige tundlikum liik, tuvastati neid leide alates inhalatsiooniannustest $>0,019$ mg/kg/ööpäevas. Ahvidega läbiviidud alaägeda toksilisuse uuringud, milles manustati ravimit inhalatsiooni teel, ei näidanud mingit otsest ravimiga seotud toksilist toimet.

Rottide ja küülikutega läbiviidud inhalatsiooni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, milles manustati ravimit inhalatsiooni teel, ei ilmnenud mingeid teratogeenseid ega embrüotoksilisi toimeid. Fenoteroolvesinikbromiid ei kahjustanud fertiilsust ega järglaste arengut.

Suukaudsed annused kuni 40 mg/kg/ööpäevas ei kahjustanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Suukaudsed ööpäevased annused kuni 25 mg/kg/ööpäevas küülikutel ja kuni 38,5 mg/kg/ööpäevas hiirtel ei avaldanud embrüotoksilisi ega teratogeenseid toimeid.

Rottidel täheldati annustega 3,5 mg/kg/ööpäevas p.o. tokolüütilisi toimeid ning annustega 25 mg/kg/ööpäevas kaasnes veidi suurem fetaalne ja neonataalne suremus. Ülimalt suurte annustega 300 mg/kg/ööpäevas suu kaudu ja 20 mg/kg/ööpäevas i.v. kaasnes väärendite esinemissageduse tõus.

Fenoteroolvesinikbromiid ei ole näidanud mingit mutageenset aktiivsust *in vitro* ega *in vivo*.

Kartsinogeensusuuringud viidi läbi pärast suukaudset (hiir – 18 kuud; rott – 24 kuud) ja inhalatsiooni teel (rott – 24 kuud) manustamist. Suukaudsete annustega 25 mg/kg/ööpäevas tuvastati hiirtel emaka erineva mitootilise aktiivsusega leiomüoomide ja rottidel mesovariaalsete leiomüoomide suurenenud esinemissagedust.

Need leiud on seletatavad β -adrenomimeetikumide lokaalse toimega emaka silelihasrakkudesse rottil ja hiirel. Arvestades uuringute praegust taset, ei saa neid tulemusi kohaldada inimesele. Kõiki teisi avastatud uudismoodustisi peeti uudismoodustiste tavalisteks tüüpideks, mis esinevad spontaanselt kasutatud tüvedel ning mis ei näidanud bioloogiliselt olulist esinemissageduse tõusu fenoteroolravi tagajärjel.

Berotec HFA ja Berotec CFC on osutunud hingamisteedele võrdselt hästi talutavateks.

Lokaalse taluvuse uuringutes, milles kasutati erinevaid aplikatsiooni teid (i.v., i.a., transdermaalne, okulaarne), taluti fenoteroolvesinikbromiidi hästi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

1,1,1,2-tetrafluoretaan (HFA 134a)
veevaba sidrunhape
etanool
vesi

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida otsese päikesevalguse, kuumuse ja külmumise eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalatsiooniaerosool, 200 annust (10 ml) dosaatorkorgiga varustatud metallballoonis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

325900

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27.10.2000/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2013.