

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

**BEROTEC 100 mikrogramov/vdih inhalacijska raztopina pod tlakom**

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (vdih) vsebuje 100 µg fenoterolijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska raztopina pod tlakom.

Bistra raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 TERAPEVTSKE INDIKACIJE

a) Simptomatsko zdravljenje akutnih astmatičnih napadov in drugih bolezenskih stanj z reverzibilnim zoženjem dihalnih poti, npr. kroničnega obstruktivnega bronhitisa. Pri bolnikih z astmatičnimi napadi in s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki se odziva na steroide, presodimo o sočasnem protivnetnem zdravljenju.

b) Preprečevanje s telesnim naporom izzvane astme.

### 4.2 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

#### Odmerjanje

*a) Akutno poslabšanje astme in druga bolezenska stanja z reverzibilnim zoženjem dihalnih poti*

V večini primerov zadostuje za hitro odpravo simptomov 1 vdih. Če se dihanje po petih minutah opazno ne izboljša, lahko bolnik vdihne še en odmerek zdravila, do največ 8 vdihov na dan. Če napad po 2 vdihih zdravila ne pojenja, je lahko potrebnih več odmerkov.

V tem primeru se mora bolnik nemudoma posvetovati z zdravnikom ali v najbližji bolnišnici.

*b) Preprečevanje s telesnim naporom izzvane astme*

1 do 2 vdihov pred telesno dejavnostjo do največ 8 vdihov na dan.

Otroci smejo uporabljati zdravilo BEROTEC samo po nasvetu zdravnika in ob nadzoru odrasle osebe.

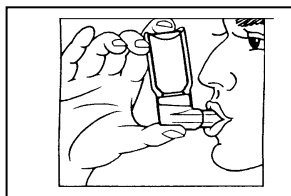
#### Način uporabe

Za uspešno zdravljenje je odločilnega pomena pravilno vnašanje pršila.

Preden pršilnik prvič uporabite, dvakrat pritisnite na ventil.

Pri vsaki uporabi ravnajte po naslednjih navodilih:

1. Snemite zaščitno zaporko



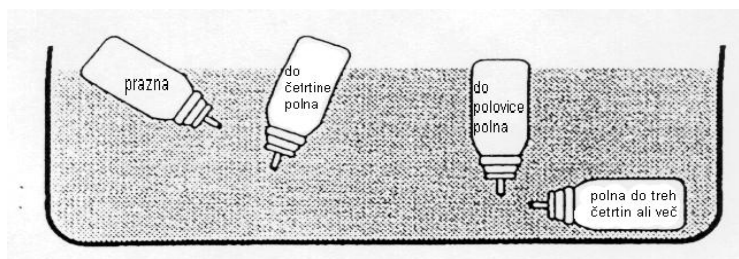
Slika 1

2. Zrak do kraja izdihnite.
3. Držite pršilnik kot na sliki 1 in stisnite ustnice okrog ustnika. Puščica in dno posodice morata biti obrnjena navzgor.
4. Močno pritisnite na dno pršilnika in hkrati kolikor morete globoko vdihnite. Pritisk na dno posodice sprosti odmerjeno količino zdravila. Nekaj sekund pridržite sapo, nato ustnik odmaknite od ust in zrak izdihnite. Če je potrebna še ena inhalacija, postopek ponovite (od 2. do 4. točke).
5. Po uporabi posodico zaprite z zaščitno zaporko.
6. Če od prejšnje uporabe preteče tri dni, morate pred ponovno uporabo enkrat sprožiti ventil.

Pršilnik je neprozoren, zato ne morete videti, kdaj se izprazni. Količina pršila zadošča za 200 odmerkov. Ko porabite 200 odmerkov zdravila, bo videti, da je v pršilniku še manjša količina tekočine. Ne glede na to si morate priskrbeti nov pršilnik, ker preostala količina raztopine vedno ne zadošča za ustrezen odmerek zdravila.

Preostalo količino pršila lahko preverite na naslednji način:

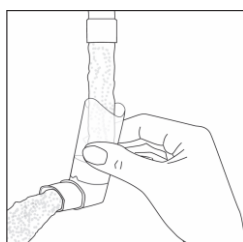
Snemite pršilnik s plastičnega ustnika in ga potopite v posodo z vodo. Koliko pršila še vsebuje, lahko ocenite po tem, kako globoko se posodica v vodi potopi (Slika 2).



Slika 2

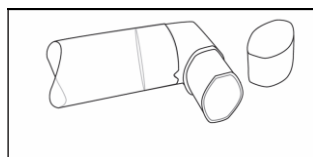
Očistite pršilnik vsaj enkrat tedensko. Pomembno je, da je ustnik pršilnika vedno čist, da se v njem ne bi nabral ostanek zdravila in ga zamašil,

Očistite ga tako, da snamete zaščitni pokrovček in vzamete posodico iz pršilnika. Skozi pršilnik vlivajte toplo vodo, dokler ne boste odstranili vseh vidnih ostankov zdravila in/ali umazanije.



Slika 3

Po spiranju pršilnik otresite in posušite na zraku **brez** dodatnega ogrevanja. Ko bo ustnik suh, ponovno namestite posodico in zaščitni pokrovček.



Slika 4

**OPOZORILO:** Plastični ustnik je oblikovan posebej za uporabo zdravila BEROTEC in zagotavlja, da vedno vdihnete pravilno količino zdravila. Ustnika ne smete uporabljati za druga pršila. Prav tako smete zdravilo BEROTEC uporabljati samo z originalnim ustnikom.

Posodica je pod tlakom, zato je ne smete na silo odpirati niti izpostavljati temperaturi nad 50 °C.

### 4.3 KONTRAINDIKACIJE

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.  
Hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in tahiaritmija.

### 4.4 POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI

Druge simpatikomimetične bronhodilatatorje sme bolnik uporabljati hkrati z zdravilom BEROTEC le ob zdravniškem nadzoru, lahko pa hkrati z zdravilom BEROTEC inhalira antiholinergične bronhodilatatorje.

Bolniki z naslednjimi bolezenskimi stanji smejo zdravilo BEROTEC uporabljati le po skrbni oceni tveganosti uporabe glede na njeno koristnost, kar velja zlasti za večje odmerke od priporočenih:

slabo nadzorovan diabetes melitus, nedavni miokardni infarkt, huda organska obolenja srca ali ožilja, hipertireoidizem in feokromocitom.

Pri akutni, hitro se slabšajoči dispneji (težkem dihanju) potrebuje bolnik takojšnjo zdravniško pomoč.

Dolgotrajna uporaba:

- Uporaba po potrebi (glede na simptome) je priporočljivejša kot redna uporaba.
- Za nadzor vnetja dihalnih poti in da bi preprečili dolgoročne okvare pljuč, mora zdravnik bolnikovo stanje oceniti in presoditi o potrebnosti dodatnega protivnetnega zdravljenja ali o povečanju odmerka protivnetnega zdravila (npr. inhalacijskih glukokortikoidov).

Če se bronhialna obstrukcija poslabša, je enostavno povečanje uporabe zdravil, ki vsebujejo beta<sub>2</sub>-agoniste, kot je zdravilo BEROTEC, nad priporočenim odmerkom in za dalj časa neustrezno, lahko pa tudi tvegano. Redna uporaba rastočih odmerkov zdravil, ki vsebujejo beta<sub>2</sub>-agonist, kot je zdravilo BEROTEC, za nadzor nad simptomi bronhialne obstrukcije lahko kaže na poslabšanje nadzora nad boleznijo. V takih primerih je treba ponovno oceniti načrt zdravljenja, zlasti ustreznost protivnetnega zdravljenja, da bi preprečili poslabšanje nadzora nad boleznijo, ki je lahko tudi smrtno nevarno.

Zdravljenje z beta<sub>2</sub>-agonisti lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna previdnost je potrebna pri hudi astmi, ker lahko sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, glukokortikoidi in diuretiki ta učinek dodatno poveča. Poleg tega lahko hipoksija poveča škodljiv učinek hipokaliemije na srčni ritem. Hipokaliemija lahko pri bolnikih, ki jemljejo

digoksin, poveča občutljivost za aritmije. Bolniki, ki se sočasno zdravijo z naštetimi zdravili, potrebujejo kontrolne preglede serumskih koncentracij kalija.

Simpatikomimetična zdravila, tudi zdravilo BEROTEC, lahko učinkujejo na srce in žile. Nekaj podatkov iz obdobja po začetku trženja in iz objavljene literature kaže na redke, z agonisti beta povezane pojave miokardne ishemije. Bolnike s hudo srčno boleznijo (npr. z ishemično srčno boleznijo, aritmijo ali s hudim srčnim popuščanjem), ki prejemajo zdravilo BEROTEC, je treba opozoriti, da se morajo posvetovati z zdravnikom, če se pojavi bolečina v prsnem košu ali drugi simptomi slabšanja srčne bolezni. Simptome, kot sta dispneja in bolečina v prsnem košu, je treba pozorno oceniti, ker lahko izvirajo iz dihal ali iz srca.

#### **4.5 MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ**

Betaadrenergiki, antiholinergiki in ksantinski derivati (kot je npr. teofilin) lahko učinek fenoterola povečajo. Sočasno jemanje drugih betamimetikov, antiholinergikov, ki se sistemsko absorbirajo, in ksantinskih derivatov (npr. teofilina) lahko okrepi neželene učinke. Sočasno jemanje betaadrenergičnih blokatorjev lahko potencialno resno zmanjša bronhodilatacijo.

Betaadrenergične agoniste moramo previdno dajati bolnikom, ki se zdravijo z zaviralci monoamin-oksidge ali tricikličnimi antidepresivi, ker se lahko učinek betaadrenergičnih agonistov med sočasnim jemanjem teh zdravil poveča.

Inhaliranje halogeniranih ogljikovodikovih anestetikov, kot so halotan, trikloretilen in enfluran, lahko poveča dovzetnost za kardiovaskularne učinke betaadrenergičnih agonistov.

#### **4.6 NOSEČNOST IN DOJENJE**

Predklinični podatki kot tudi dosedanje izkušnje pri ljudeh kažejo, da zdravilo pri nosečnicah nima škodljivih učinkov. Ne glede na to je treba, zlasti v prvem trimesečju nosečnosti, upoštevati običajne previdnostne ukrepe, ki veljajo za zdravljenje nosečnic z zdravili. Upoštevati je treba tudi zaviralni učinek fenoterola na krčenje maternice.

Predklinične raziskave so pokazale, da se fenoterol izloča v materino mleko. Varnost med dojenjem še ni raziskana.

#### **4.7 VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI**

Ni podatkov.

#### **4.8 NEŽELENI UČINKI**

Zdravilo BEROTEC lahko tako kot drugi agonisti beta povzroči naslednje neželene učinke, tudi resno hipokaliemijo. Kot pri vseh inhalacijskih zdravilih se lahko pri uporabi zdravila BEROTEC pojavijo lokalni simptomi dražečega učinka.

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti	> 1/10;
pogosti	> 1/100, < 1/10;
občasni	> 1/1000, < 1/100;
redki	> 1/10.000, < 1/1000;
zelo redki	< 1/10.000;
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

#### Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivost

#### Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipokaliemija

#### Psihiatrične motnje

Občasni: agitacija

Neznana: nervoza

#### Bolezni živčevja

Pogosti: tremor

Neznana: glavobol, vrtoglavica

#### Srčne bolezni

Občasni: aritmija

Neznana: miokardna ishemija, tahikardija, palpitanje

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj

Občasni: paradokсни bronhospazem

Neznana: dražeč učinek v grlu

#### Bolezni prebavil

Občasni: nauzea, bruhanje

#### Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus

Neznana: hiperhidroza, kožne reakcije, kot so izpuščaji, urtikarija

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: mišični krči, mialgija, mišična oslabelost

#### Preiskave

Neznana: zvišanje sistoličnega krvnega tlaka, znižanje diastoličnega krvnega tlaka

### **4.9 PREVELIKO ODMERJANJE**

#### Simptomi

Pričakovani simptomi, ki se pojavijo po vnosu prevelikega odmerka, so simptomi premočne betaadrenergične spodbude, tudi premočni znani farmakološki učinki; to je katerikoli od simptomov, naštetih med neželenimi učinki. Najizrazitejši so tahikardija, palpitanje, tremor, hipertenzija, hipotenzija, razširitev pulznega tlaka, anginozna bolečina, aritmije in rdečica.

#### Zdravljenje

Dajanje sedativov ali pomirjeval, pri hudih simptomih intenzivno zdravljenje.

Primerni specifični antidoti so blokatorji receptorjev beta – prednost imajo beta<sub>1</sub>-selektivni blokatorji; vendar pa je treba upoštevati možno poslabšanje bronhialne zapore in bolnikom z bronhialno astmo natančno prilagoditi odmere.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI

**Farmakoterapevtska skupina:** bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2  
**Oznaka ATC:** R03AC04

Zdravilo BEROTEC je učinkovit bronhodilatator, ki ga uporabljamo pri akutni astmi in drugih bolezenskih stanjih z reverzibilno zožitvijo dihalnih poti, na primer kroničnem obstruktivnem bronhitisu s pljučnim emfizemom ali brez njega. Zdravilo BEROTEC začne delovati v nekaj minutah in deluje do 8 ur. Pri obstruktivskih pljučnih boleznih se pojavi bronhodilatacija nekaj minut po inhalaciji fenoterolijevega bromida. Bronhodilatacijski učinek traja 3 do 5 ur.

Preskušanja z do trimesečnim zdravljenjem odraslih astmatikov in bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ter otrok z astmo, s katerimi so primerjali pripravka s potisnim plinom HFA in CFC, so pokazala, da sta pripravka glede na terapevtske lastnosti enakovredna.

Fenoterolijev bromid je simpatikomimetik z neposrednim delovanjem, ki v terapevtskem območju odmerjanja selektivno spodbuja receptorje beta<sub>2</sub>. Do spodbude receptorjev beta<sub>1</sub> prihaja v območju večjih odmerkov (npr. ob prejemanju pri tokolizi). Zasedanje receptorjev beta<sub>2</sub> aktivira adenil-ciklazo prek stimulacijske beljakovine G<sub>s</sub>. Povečanje cikličnega adenozin-monofosfata (AMP) aktivira protein-kinazo A, ki nato fosforilira tarčne beljakovine v celicah gladkih mišic, kar povzroči fosforilacijo miozin-kinaze lahkih verig, zaviranje fosfoinozitivne hidrolize in odpiranje širokoprevodnih kalijevih kanalov, ki jih aktivira kalcij. Obstaja nekaj dokazov, ki kažejo, da se lahko » kanal maksi K « prek beljakovine G<sub>s</sub> aktivira neposredno.

Fenoterol sprošča gladke mišice bronhijev in žil ter varuje pred bronhokonstriktorskimi učinki dejavnikov, kot so histamin, metaholin, mrzel zrak in alergeni (zgodnji odgovor). Pri akutnem dajanju zavira sproščanje bronhokonstriktorskih in vnetnih mediatorjev iz mastocitov. Po dajanju odmerkov fenoterola (0,6 mg) so dokazali tudi povečanje mukociliarnega očistka.

Večje plazemske koncentracije, ki so pogostejše pri peroralnem, še bolj pa pri intravenskem dajanju, zavirajo maternično motiliteto. Po dajanju večjih odmerkov so zaznavni tudi učinki na presnovo: lipoliza, glikogenoliza, hiperglikemija in hipokaliemija; slednjo povzroči povečan privzem K<sup>+</sup>, zlasti v skeletne mišice. Betaadrenergični učinki na srce, kot sta povečanje srčne frekvence in krčljivosti, so posledica učinkov fenoterola na ožilje, spodbujanja receptorjev beta<sub>2</sub> v srcu, pri supraterapevtskih odmerkih pa spodbujanja receptorjev beta<sub>1</sub>. Tako kot pri drugih betaadrenergičnih zdravilih so poročali o podaljšanju QTc. Pri pršilnikih s fenoterolom so bili ti dogodki manj izraziti in so jih zasledili pri večjih odmerkih od priporočenih. Toda pri uporabi nebulizatorjev (viale za enkratni odmerek, raztopina za inhaliranje) je lahko sistemska izpostavljenost večja kot pri priporočenih odmerkih v pršilniku (glejte odmerjanje in način uporabe). Klinični pomen še ni raziskan. Pogostnejši učinek betaagonistov je tremor. Za razliko od učinkov na bronhialne gladke mišice prihaja pri sistemskih učinkih betaagonistov na skeletne mišice do razvoja tolerance.

Klinične raziskave kažejo, da je fenoterol zelo učinkovito zdravilo za odpravo izraženega bronhospazma. Prepreči bronhokonstrikcijo, izzvano z različnimi dražljaji, kot sta telesni napor in mrzel zrak, ter zgodnji odgovor na alergene.

## 5.2 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI

Farmakokinetiko fenoterola so proučevali po intravenskem, inhalacijskem in peroralnem dajanju. Terapevtski učinek zdravila BEROTEC je posledica njegovega lokalnega delovanja v dihalnih poteh. Zato se koncentracija zdravila v plazmi nujno ne ujema z bronhodilatacijskim učinkom.

Čeprav je pri obliki s HFA in običajni obliki s CFC systemska izpostavljenost fenoterolu različna, lahko veljata obliki za terapevtsko enakovredni.

### Absorpcija

Po inhalaciji 10 do 30 % učinkovine v aerosolnem pripravku doseže spodnje dihalne poti odvisno od metode inhaliranja in uporabljene naprave. Preostanek pa se odlaga v zgornjih dihalih in ustih in jo bolnik nato pogoltne.

Absolutna biološka uporabnost fenoterola je po inhalaciji iz pršilnika BEROTEC 18,7 %. Absorpcija iz pljuč je dvofazna: 30 % odmerka fenoterolijevega bromida se absorbira hitro z razpolovno dobo 11 minut in 70 % počasi z razpolovno dobo 120 minut.

Največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ), in sicer 45,3 pg/ml, so izmerili 15 minut po enkratni inhalaciji 100 µg fenoterola iz pršilnika s CFC pri bolnikih z bronhialno astmo. Toda raziskave pri zdravih prostovoljcih, pri katerih so pogosteje jemali vzorce krvi za farmakokinetične preiskave, so pokazale, da se največja koncentracija v plazmi pojavi prej, in sicer 2 do 3,5 minute po vnosu odmerka. Po inhalaciji enkratnega odmerka po 200 µg fenoterola s pršilnikom s HFA je bila največja koncentracija v plazmi manjša in se je pojavila pozneje kot pri pršilniku s CFC (pršilnik s CFC:  $C_{max}$  165 pg/ml,  $t_{max}$  3,5 minut; pršilnik s HFA:  $C_{max}$  66,9 pg/ml,  $t_{max}$  15 minut).

Po peroralnem dajanju se absorbira približno 60 % odmerka fenoterolijevega bromida. Absorbirana količina se med prvim prehodom obsežno presnavlja, zato je peroralna biološka uporabnost približno 1,5 %. Tako je prispevek učinkovine, ki prehaja v prebavila, h koncentraciji v plazmi po inhalaciji manjši.

### Porazdelitev

Fenoterol se široko porazdeli po vsem telesu. Porazdelitven volumen v ravnotežnem stanju po intravenskem dajanju ( $V_{ss}$ ) je 1,9 do 2,7 l/kg. Porazdelitev fenoterola v plazmi po intravenskem dajanju lahko ustrezno opišemo s farmakokinetičnim modelom treh kompartmentov. Razpolovne dobe so  $t_{\alpha} = 0,42$  minute,  $t_{\beta} = 14,3$  minute in  $t_{\gamma} = 3,2$  uri. Vezava na beljakovine v plazmi je 40 do 55 %.

### Presnavljanje

Fenoterol se pri človeku obsežno presnavlja s konjugacijo v glukuronide in sulfate. Po peroralnem vnosu se fenoterol večinoma presnavlja s sulfatacijo. Proces inaktivacije matične spojine s presnavljanjem se začne že v črevesni steni.

### Izločanje

Biološka pretvorba, ki zajema izločanje z žolčem, sestavlja pretežni del (približno 85 %) srednjega skupnega očistka, ki je po intravenskem dajanju 1,1 do 1,8 l/min. Fenoterolov ledvični očistek (0,27 l/min) ustreza približno 15 % srednjega skupnega očistka systemsko uporabnega odmerka. Če upoštevamo delež zdravila, ki je vezan na beljakovine v plazmi, kaže vrednost ledvičnega očistka, da prihaja poleg glomerulne filtracije tudi do tubulnega izločanja.

Po peroralnem in intravenskem dajanju se v 48 urah s sečem izloči približno 39 % in 65 % odmerka skupne radioaktivnosti, z blatom pa 40,2 % in 14,8 % odmerka. Po peroralnem dajanju se 0,38 % odmerka izloči s sečem v obliki matične spojine, po intravenskem dajanju

pa se 15 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki. Po inhalaciji s pršilnikom se v 24 urah skozi ledvice izloči 2 % odmerka v nespremenjeni obliki.

Nepresnovljeni fenoterolijev bromid lahko prehaja skozi posteljico in se izloča z materinim mlekom.

O učinkih fenoterolijevega bromida pri diabetičnem presnovnem statusu je na voljo premalo podatkov.

### 5.3 PREDKLINIČNI PODATKI O VARNOSTI

Raziskave o toksičnosti ponovljenih odmerkov zdravila BEROTEC so pokazale, da so toksikološke značilnosti pripravkov s potisnim plinom HFA in CFC podobne.

Peroralne LD<sub>50</sub> vrednosti pri odraslih miših, podganah in kuncih so bile v območjih 1600-7400 mg/kg in 150-433 mg/kg pri psih. Intravenske LD<sub>50</sub> vrednosti za miši, podgane, kunce in pse so bile med 30 in 81 mg/kg. Pri podganah, psih in opicah je bila po inhalaciji akutna toksičnost zelo majhna. Glede na samo postavitev preskusa, pri inhalacijskih odmerkih po 0,58-670 mg/kg ni bilo pogina.

Raziskave o toksičnosti pri večkratnih odmerkih so bile izvedene pri miših, podganah in psih, v obdobju, 78 tednov in z različnimi načini dajanja (peroralno, subkutano, intravensko, intraperitonealno, inhalacija). Te raziskave so pri zadevnih živalskih vrstah odkrile značilne učinke pri prejemanju betasimpatikomimetikov (npr. izpraznitev glikogena v jetrih, zmanjšanje količine glikogena v mišicah, zmanjšano koncentracijo kalija v serumu in tahikardijo). Pri podganah, miših in kuncih so zasledili miokardno hipertrofijo in/ali lezije pri različnih načinih vnašanja odmerkov > 1 mg/kg/dan. Pri psih, ki so najbolj občutljivejši za betaadrenergične, so se takšne lezije pojavile pri inhalacijskih odmerkih > 0,019 mg/kg/dan in večjih. Raziskave o subakutni toksičnosti z inhalacijo vnesenega zdravila pri opicah niso odkrile toksičnih učinkov, ki bi bili neposredno povezani z učinkovino.

Raziskave o reproduktivni toksičnosti inhalacij pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih sprememb niti škodljivega učinka na plodnost in zarod. Peroralni odmerki do 40 mg/kg/dan niso imeli škodljivih učinkov na plodnost samcev in samic pri podganah. Peroralni odmerki do 25 mg/kg/dan pri kuncih in do 38,5 mg/kg/dan pri miših niso imeli niti embriotoksičnih niti teratogenih učinkov. Pri podganah so imeli peroralni odmerki po 3,5 mg/kg/dan tokolitične učinke, po vnašanju odmerkov po 25 mg/kg/dan pa se je nekoliko povečala smrtnost zarodkov ali novorojenih mladičev ali obeh. Skrajno veliki odmerki, po 300 mg/kg/dan peroralno in 20 mg/kg/dan intravensko, so povečali odstotek okvar pri mladičih.

Fenoterolijev bromid ni imel mutagenih učinkov *in vitro* niti *in vivo*.

Raziskave o kancerogenosti so bile izvedene po peroralnem dajanju (miši 18 mesecev, podgane 24 mesecev) in dajanju z inhalacijo (podgane 24 mesecev). Pri peroralnih odmerkih fenoterolijevega bromida po 25 mg/kg/dan so opazili pri miših povečano pogostnost materničnih leiomiomov z različno mitotično aktivnostjo, pri podganah pa povečano pogostnost mezovarijskih leiomiomov. Ta opažanja so znani učinki lokalnega delovanja betaadrenergičnih zdravil na celice gladkih mišic v maternici pri miših in podganah. Glede na obstoječo raven znanstvenih spoznanj dobljeni izsledki ne veljajo za človeka. Vse druge neoplazije, ki so jih odkrili med testiranjem, so ocenili kot običajne neoplazije, ki se pojavljajo spontano pri živalskih vrstah, uporabljenih za testiranje. Povečanje njihove pogostnosti zaradi vnašanja fenoterola je bilo biološko nepomembno.

Raziskave so pokazale, da je prenašanje zdravila BEROTEC s HFA v dihalih enako prenašanju zdravila BEROTEC s CFC.

V raziskavah lokalnega prenašanja, v katerih so uporabili različne načine dajanja (i.v., i.a., dermalno, okularno), je bilo prenašanje fenoterola dobro.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Potisni plin:	1,1,1,2 – tetrafluoroetan (HFA 134a)
Druge pomožne snovi:	brezvodna citronska kislina prečiščena voda brezvodni etanol

### **6.2 INKOMPATIBILNOSTI**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 ROK UPORABNOSTI**

36 mesecev

### **6.4 POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, zaščiteno pred sončno svetlobo, vročino in mrazom. Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **6.5 VRSTA OVOJNINE IN VSEBNINA**

1 pršilnik (kovinski vsebnik (nerjaveče jeklo tip Remanit 4539) z odmernim ventilom), ki vsebuje 10 ml inhalacijske raztopine oziroma 200 odmerkov.

### **6.6 POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-83/09

**9. DATUM PODALJŠANJA/PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.10.2001

Datum podaljšanja dovoljenja: 09.01.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.12.2010