



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atrovent N 20 mikrogramów/dawkę inhalacyjną aerozol wziewny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 odmierzona dawka (rozpylenie) zawiera 0,021 mg ipratropiowego bromku (*Ipratropii bromidum*), w postaci ipratropiowego bromku bezwodnego - 0,020 mg.

Substancja pomocnicza: etanol bezwodny 8,415 mg/dawkę odmierzoną.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol wziewny, roztwór

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atrovent N aerozol wziewny, roztwór jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc oraz w astmie oskrzelowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, zaleca się następujące dawkowanie u osób dorosłych i dzieci w wieku szkolnym:
2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie.

Potrzeba zwiększania dawek sugeruje konieczność włączenia dodatkowych produktów leczniczych, nie należy więc przekraczać dawki całkowitej 12 rozpyleń w ciągu doby.

Jeśli leczenie nie przynosi znaczącej poprawy lub jeśli stan pacjenta ulega pogorszeniu, należy skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia nowego planu leczenia. W przypadku nagłej lub gwałtownie nasilającej się duszności (trudności w oddychaniu), należy bezzwłocznie skonsultować się z lekarzem.

W przypadku świeżych zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc może być wskazane leczenie produktem leczniczym Atrovent płyn do inhalacji z nebulizatora.

Ze względu na niewystarczającą ilość informacji na temat stosowania produktu u dzieci, Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór powinien być stosowany tylko po przepisaniu produktu przez lekarza i pod kontrolą osoby dorosłej.

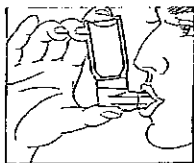
Sposób podawania

Właściwe stosowanie aerozolu wziewnego ma istotne znaczenia dla skuteczności terapii.

Przed pierwszym użyciem należy dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący pojemnika.

Podczas **każdego** użycia produktu leczniczego należy przestrzegać następujących zasad:

1. Zdjąć kapturek ochronny.



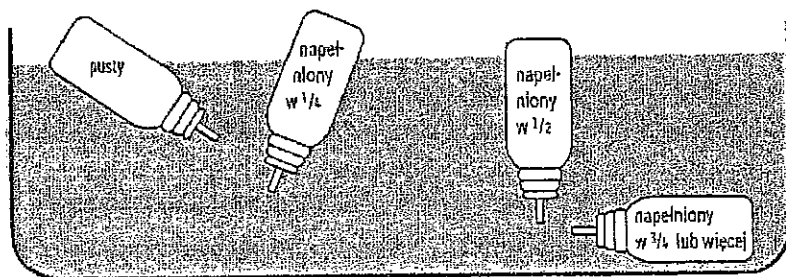
(rys. 1)

2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymać pojemnik z aerozolem w pozycji jak na rys. 1, zacisnąć wargi na ustniku. Strzałka na pojemniku i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.
4. Wykonać wdech tak głęboko, jak to tylko możliwe, równocześnie naciskając silnie dno pojemnika, co spowoduje uwolnienie jednej odmierzonej dawki produktu leczniczego. Wstrzymać oddech na kilka sekund, a następnie wyjąć ustnik z ust i wykonać wydech. Powtórzyć te same czynności przy drugiej inhalacji.
5. Po użyciu ponownie założyć kapturek ochronny.
6. Jeżeli nie używa się aerozolu przez okres trzech dni, przed ponownym zastosowaniem należy jednorazowo nacisnąć zawór dozujący.

Pojemnik nie jest przezroczysty. Dlatego nie można zobaczyć, czy już jest pusty. Pojemnik zawiera 200 dawek. Po ich wykorzystaniu, w pojemniku może nadal znajdować się niewielka ilość roztworu. Należy jednak wymienić pojemnik na nowy, gdyż dalsze jego stosowanie może nie zapewnić dostarczenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego.

Ilość leku w pojemniku można sprawdzić w następujący sposób:

Zdjąć z pojemnika plastikowy ustnik i włożyć pojemnik do naczynia z wodą. Zawartość pojemnika można oszacować obserwując jego pozycję w wodzie (patrz rys. 2).



(rys. 2)

Należy zawsze dbać o czystość ustnika i myć go w ciepłej wodzie. W przypadku stosowania mydła lub detergentu, ustnik należy starannie wypłukać w czystej wodzie.

UWAGA:

Plastikowy ustnik zaprojektowano specjalnie do użytku z aerozolem wziewnym Atrovent N, by zapewnić dostarczenie zawsze odpowiedniej dawki produktu leczniczego. Ustnika nigdy nie wolno wykorzystywać z jakimkolwiek innym aerozolem wziewnym i odwrotnie, Atrovent N aerozol wziewny nie może być stosowany z ustnikiem innym niż dołączony do produktu.

Pojemnik znajduje się pod ciśnieniem i pod żadnym pozorem nie należy używać siły przy jego otwieraniu ani wystawiać go na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na atropinę lub jej pochodne, bądź jakiegokolwiek inny składnik produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania po raz pierwszy produktu leczniczego Atrovent N o nowym składzie, niektórzy pacjenci mogą stwierdzić pewną różnicę w smaku w porównaniu z produktem leczniczym zawierającym w składzie CFC (chlorofluorowęgiel). Należy poinformować o tym pacjentów, gdy zmieniają stosowany produkt leczniczy. Pacjenci powinni również wiedzieć, że obydwa produkty można stosować zamiennie i że różnica w smaku nie wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność działania nowego produktu leczniczego.

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skłonnością do rozwoju jaskry z wąskim kątem przesączania, z rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

Po podaniu produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, co potwierdziły rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, wysypki, skurezu oskrzeli, obrzęku błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz anafilaksji.

Jedna odmierzona dawka zawiera 8,415 mg etanolu bezwodnego.

Powikłania dotyczące narządu wzroku

Istnieją nieliczne doniesienia o wystąpieniu powikłań dotyczących narządu wzroku (np. rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra z wąskim kątem przesączania, ból oczu) w następstwie kontaktu aerozolu z oczami zawierającego sam bromek ipratropiowy lub w połączeniu z innym produktem będącym agonistą receptorów beta-adrenergicznych. Dlatego też pacjentów należy poinformować o zasadach prawidłowego stosowania aerozolu wziewnego Atrovent N.

Ból oka lub dyskomfort, niewyraźne widzenie, widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów współlistniejące z zaczerwienieniem oczu w następstwie przekrwienia spojówki i obrzęku rogówki mogą być objawami ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania. W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów, w dowolnym połączeniu, należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć porady lekarza specjalisty.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze oddziałujące na receptory beta-adrenergiczne i produkty ksantynowe mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela.

4.6 Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie zostało ustalone. Należy rozważyć, czy korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego w czasie potwierdzonej lub podejrzewanej ciąży przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Badania przedkliniczne nie wykazały embriotoksycznego lub teratogennego wpływu produktu podanego w postaci wziewnej lub donosowo w dawkach znacznie przekraczających zalecane do stosowania u ludzi.

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka kobiecego. Pomimo, iż czwartorzędowe nierozpuszczalne w lipidach kationy przenikają do mleka kobiecego, wydaje się mało prawdopodobne, by produkt leczniczy - po zastosowaniu w postaci wziewnej - mógł przedostać się do organizmu dziecka w znaczącej ilości. Jednakże, ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieznany.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niebyt często: Pokrzywka (włączając obrzęk Quinckego)

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne; obrzęk naczynioruchowy (języka, warg, twarzy)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy; zawroty głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zaburzenia akomodacji ocznej; jaskra z wąskim kątem przesączania

Rzadko: Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe; ból oczu, rozszerzenie źrenic

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Przyspieszenie czynności serca

Rzadko: Kołatanie serca; częstoskurcz nadkomorowy; migotanie przedsionków

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel; podrażnienie gardła; skurcz oskrzeli

Rzadko: Kurcz krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Suchość błony śluzowej jamy ustnej; zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (np. zaparcia, biegunka, wymioty)

Rzadko: Nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka; świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Zatrzymanie moczu

Następujące działania niepożądane miały charakter przemijający: przyspieszenie czynności serca, kołatanie serca, częstoskurcz nadkomorowy i migotanie przedsionków, zaburzenia akomodacji ocznej, nudności, zatrzymanie moczu i zawroty głowy.

Ryzyko zatrzymania moczu może być zwiększone u pacjentów z istniejącym uprzednio zwężeniem drogi odpływu moczu.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono objawów typowych dla przedawkowania. Biorąc pod uwagę szeroki zakres terapeutyczny i miejscową drogę podawania produktu leczniczego, nie należy spodziewać się żadnych poważnych objawów działania przeciwoholinergicznego. Mogą wystąpić łagodne ogólnoustrojowe objawy działania przeciwoholinergicznego produktu, takie jak: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji ocznej oraz przyspieszenie czynności serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwoholinergiczne; kod ATC: R03BB01

Badania, w których leczono przez okres do trzech miesięcy pacjentów dorosłych z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące Atrovent N zawierający w składzie HFA (hydrofluoroalkan) z produktem Atrovent N zawierającym CFC (chlorofluoroęgiel), wykazały, że obydwa produkty lecznicze są równoważne pod względem terapeutycznym.

Atrovent N jest produktem leczniczym zawierającym czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwoholinergicznym (parasympatykolitycznym). Z badań przedklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholiny, neuroprzebieżnika uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwoholinergiczne zapobiegają wzrostowi stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w następstwie oddziaływania acetylocholiny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego Atrovent N jest wywołane miejscowym stężeniem produktu leczniczego, wystarczającym do wywarcia wpływu przeciwoholinergicznego na mięśnie gładkie oskrzeli; nie jest natomiast wywołane ogólnoustrojowym stężeniem produktu leczniczego.

W kontrolowanych 90-dniowych badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc) znacząca poprawa funkcji płuc (zwiększenie wartości FEV₁ i FEF_{25-75%} o 15% i więcej) pojawiła się w ciągu 15 minut, a maksymalna poprawa nastąpiła po 1-2 godzinach. U większości pacjentów działanie utrzymywało się przez okres do 6 godzin.

W kontrolowanych 90-dniowych badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej uzyskano znaczącą poprawę funkcji płuc (zwiększenie wartości FEV₁ o 15% i więcej) u 40% pacjentów.

Badania przedkliniczne i kliniczne nie wykazały ujemnego wpływu produktu leczniczego na wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, oczyszczanie rzęskowe czy wymianę gazową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Efekt terapeutyczny produktu leczniczego jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Dlatego czas występowania efektu rozszerzenia oskrzeli nie zależy od farmakokinetyki ogólnoustrojowej.

W następstwie podania produktu leczniczego drogą wziewną, 10-30% dawki, w zależności od składu i techniki inhalacji, gromadzi się w drogach oddechowych. Większa część dawki jest polykana i przechodzi przez przewód pokarmowy.

Ze względu na nieznaczną absorpcję bromku ipratropiowego z przewodu pokarmowego, biodostępność połkniętej części produktu wynosi jedynie około 2% dawki. Taka część dawki nie ma istotnego wpływu na stężenie substancji czynnej w osoczu. Część produktu leczniczego dostająca się do płuc bardzo szybko przedostaje się do krwiobiegu (w ciągu kilku minut) i charakteryzuje się prawie całkowitą biodostępnością.

Na podstawie danych dotyczących wydalania produktu przez nerki (0-24 godzin) oceniono, że całkowita ogólnoustrojowa biodostępność bromku ipratropiowego po inhalacji (część dawki zdeponowana w płucach i część przechodząca do przewodu pokarmowego) wynosiła od 7 do 28%. Dane te dotyczą również aerozolu wziewnego zawierającego jako propelent HFA 134a, ponieważ wyniki badań kinetycznych (wydalanie nerkowe, AUC i C_{max}) produktu zawierającego HFA jak i produktu o tradycyjnym składzie z CFC są ściśle porównywalne.

Parametry farmakokinetyczne opisujące rozmieszczenie bromku ipratropiowego wyliczono na podstawie stężeń w osoczu krwi po podaniu dożylnym.

Obserwuje się szybkie dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu krwi. Objętość dystrybucji (V_z) wynosi 338 l (ok. 4,6 l/kg). Wiązanie produktu z białkami osocza jest niewielkie (poniżej 20%). Jon ipratropiowy nie przenika przez barierę krew-mózg, co wiąże się z amoniową budową jego cząsteczki. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 1,6 godziny.

Klirens całkowity produktu leczniczego wynosi średnio 2,3 l/min. Większa część dawki dostępnej ogólnoustrojowo, około 60%, wydalana jest na drodze przemian metabolicznych zachodzących najprawdopodobniej w wątrobie. Główne metabolity stwierdzone w moczu wykazują słabe powinowactwo do receptora muskarynowego i uważane są za nieczynne.

Około 40% dawki dostępnej ogólnoustrojowo wydalane jest z moczem, co odpowiada stwierdzanemu doświadczalnie klirensowi nerkowemu wielkości 0,9 l/min. Po podaniu doustnym mniej niż 1% dawki wydalane jest przez nerki, co świadczy o nieznaczej absorpcji bromku ipratropiowego z przewodu pokarmowego.

Wyniki badań bilansu wydalania po podaniu dożylnym produktu leczniczego znakowanego radioaktywnie wskazują, że mniej niż 10% dawki znakowanego produktu (zarówno w postaci niezmienionej jak i w postaci metabolitów) wydalane jest z żółcią i kałem. Wydalanie produktu leczniczego odbywa się głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne dotyczące powtarzanych dawek produktu leczniczego Atrovent N wykazały, że profil toksykologiczny produktu zawierającego HFA jest podobny do profilu produktu zawierającego CFC.

Toksyczność ostrą badano na wielu gatunkach gryzoni i innych zwierząt podczas 14-dniowych okresów obserwacyjnych.

Po wziewnym podaniu produktu leczniczego minimalna dawka śmiertelna u samców świnek morskich wynosiła 199 mg/kg. U szczurów nie zanotowano śmiertelności nawet po najwyższych, technicznie możliwych do podania dawkach (np. 0,05 mg/kg po 4 godzinach podawania lub 160 rozpyłek produktu po 0,02 mg bromku ipratropiowego w każdym rozpyleniu).

Wartości LD_{50} po podaniu doustnym i dożylnym wynosiły odpowiednio od 17,5 mg/kg u psów (po podaniu dożylnym) do 2050 mg/kg u myszy (po podaniu doustnym).

Stosunkowo niska toksyczność po podaniu doustnym w porównaniu z wysoką toksycznością po podaniu dożylnym świadczy o słabym wchłanianiu substancji czynnej z przewodu pokarmowego.

Badania na zwierzętach dotyczące codziennego podawania przeprowadzono na szczurach, królikach, psach i małpach gatunku Rhesus.

Badania dotyczące podawania wziewnego, obejmujące okres do 6 miesięcy przeprowadzone u szczurów, psów i małp gatunku Rhesus, wykazały, że dawki wynoszące odpowiednio 0,38 mg/kg/dobę, 0,18 mg/kg/dobę i 0,8 mg/kg/dobę, stanowiły poziom dawkowania, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych (NOAEL, *no-observed adverse effect level*). W badaniach histopatologicznych nie zaobserwowano żadnych zmian w obrębie układu oskrzelowo-płucnego związanych z podawaną substancją. U szczurów wartość NOAEL po podaniu doustnym po 18 miesiącach stosowania wyniosła 0,5 mg/kg/dobę.

Badania toksyczności przy powtarzanej dawce wziewnej u szczurów i psów, prowadzone przez okres do 3 miesięcy z wykorzystaniem nowych form produktu leczniczego o różnym składzie (alternatywny propelent HFA 134a lub proszek do inhalacji z laktozą), nie wniosły nowych danych dotyczących ogólnego profilu toksyczności produktu leczniczego.

Podczas podawania psom produktu donosowo przez okres do 26 tygodni wykazano, że nie wywiera on toksycznego działania w dawkach większych niż 0,20 mg/kg/dobę i tym samym potwierdzono wyniki wcześniejszych badań, w których produkt podawany był donosowo przez okres do 13 tygodni.

Wodny roztwór produktu leczniczego (0,05 mg/kg, okres podawania 4 godziny), był dobrze tolerowany miejscowo po podaniu drogą inhalacji szczurom (pojedyncze podanie). W badaniach toksyczności dawki powtórzonej, produkt leczniczy był dobrze tolerowany miejscowo.

Nie wykazano żadnych czynnych ani biernych skórnych reakcji anafilaktycznych u świnek morskich. Badania mutagenności *in vitro* przeprowadzone na bakteriach (test Ames) nie wykazały działania mutagennego. Wyniki testów *in vivo* (mikrojądrowy, dominującego czynnika letalnego u myszy, cytogenetyczny na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego) nie wykazały zwiększenia częstości aberracji chromosomowych.

Długotrwałe badania na myszach i szczurach nie wykazały działania guzotwórczego ani rakotwórczego.

Przeprowadzono badania dotyczące ewentualnego wpływu produktu leczniczego na płodność, badania toksyczności w odniesieniu do zarodka i płodu oraz dotyczące rozwoju okołoporodowego i poporodowego u myszy, szczurów i królików.

Nawet największe zastosowane doustnie dawki (1000 mg/kg/dobę u szczurów i 125 mg/kg/dobę u królików) uznawane za toksyczne dla matki i do pewnego stopnia dla zarodka i płodu, znacznie większe niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, nie powodowały wystąpienia wad rozwojowych u potomstwa zwierząt.

Największe, technicznie możliwe do podania wziewnego dawki aerozolu równe 1,5 mg/kg/dobę u szczurów i 1,8 mg/kg/dobę u królików, nie wykazały niepożądanego wpływu na rozmnażanie.

Wykazano, że produkt leczniczy zawierający w składzie HFA i zawierający w składzie CFC są w równym stopniu dobrze tolerowane przez układ oddechowy.

7. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1,1,1,2-czterofluoroetan (HFA 134a)

Kwas cytrynowy bezwodny

Etanol bezwodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.
Nie zamrażać.
Chronić przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik ze stali nierdzewnej, z zastawką dozującą i ustnikiem w tekturowym pudełku.

1 pojemnik zawierający 10 ml roztworu (200 dawek)

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9990

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.09.2003 r./23.09.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 10