

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	26040563
Разрешение №	13878 / 04.07.2011
Обществен №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атровент N 21 микрограма разтвор под налягане за инхалация
Atrovent N 21 micrograms pressurised inhalation, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (едно впръскване) съдържа 21 микрограма ипратропиев бромид (*ipratropium bromide*), еквивалентен на 20 микрограма ипратропиев бромид, безводен (*ipratropium bromide anhydrous*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация, предварително дозиран (10 ml, 200 дози).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Atrovent N е показан като бронходилататор за поддържащо лечение при заболявания, протичащи с бронхоспазм: хронична обструктивна белодробна болест, включително хроничен бронхит, емфизем и астма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да бъде адаптирана към индивидуалните нужди на пациента и пациентите трябва да бъдат поставени под лекарски надзор по време на лечението. Препоръчително е да не се превишава предписаната дневна доза като при интензивно, така и при поддържащо лечение.

Ако лечението не постигне значително подобрене на състоянието или ако състоянието на пациента се влоши, е необходимо да се потърси лекарска помощ за определяне на друга схема на лечение. В случай на остра или бързо влошаваща се диспнея (затруднено дишане) е необходимо незабавно да се консултирате с лекар.

Ако няма друго предписание, се препоръчват следните дозировки:

Възрастни и деца на възраст над 6 години:

- 2 дози (впръсквания) 4 пъти дневно.

Ако е необходимо повишаване на дозата и постигане на допълнителен терапевтичен ефект, общата дневна доза от 12 впръсквания не трябва да бъде надвишавана.

При остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест може да бъде назначено лечение с Atrovent инхалационен разтвор.

Педиатрична популация

При деца наблюденията са недостатъчни и Atrovent N разтвор за инхалация трябва да се използва само под лекарски контрол и под наблюдение на възрастен.



Начин на приложение

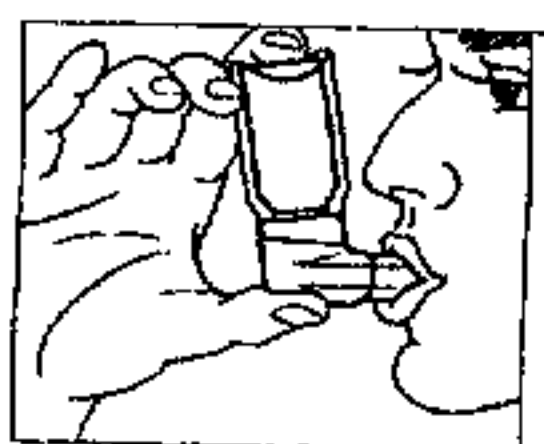
Моля, прочетете инструкцията за употреба внимателно, за да сте сигурни, че прилагате продукта правилно.

Правилното приложение е съществена предпоставка за успешна терапия.

Преди първата употреба: Натиснете 2 пъти дозиращото устройство.

Преди всяко следващо използване е необходимо да се спазват следните правила:

1. Отстранете предпазната капачка.



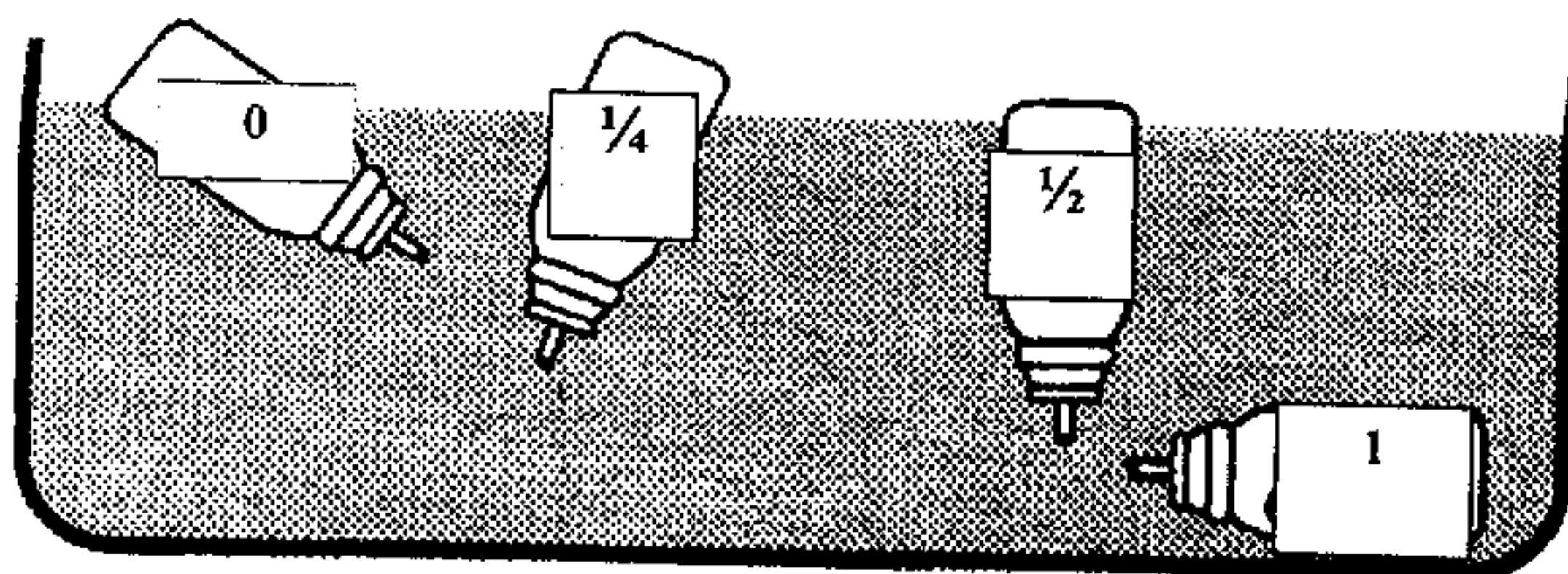
Фиг. 1

2. Издишайте дълбоко.
3. Дръжте инхалатора така, както е показано на Фиг. 1 и обхванете плътно мундщука с устни. Стрелката и основата на контейнера трябва да сочат нагоре.
4. Вдишайте, колкото е възможно по-дълбоко, натискайки леко основата на контейнера, при което се освобождава една доза от лекарствения продукт. Задръжте дишането за няколко секунди, след което отстранете мундщука от устата и издишайте.
5. След използване поставете отново предпазната капачка.
6. Дозиращото устройство трябва да бъде натиснато веднъж преди употреба в случай, че инхалаторът не е използван в продължение на три дни.

Контейнерът не е прозрачен. По тази причина е невъзможно да се отчете дали има съдържание, което да бъде използвано. Инхалаторът съдържа 200 дози. Възможно е в него да е останало малко количество течност след използването на всички тези дози. Въпреки това, инхалаторът трябва да бъде заменен с нов, за да се избегне възможността от приемане на непълна терапевтична доза.

Количеството течност в инхалатора може да бъде проверено по следния начин:

Разклатете флакона за да проверите дали в него има останала течност. Отстранете мундщука и поставете контейнера в съд с вода. Съдържанието може да бъде приблизително определено като се наблюдава положението на контейнера във водата (виж Фиг. 2; 0=празен, $1/4=1/4$ пълен, $1/2=1/2$ пълен, $1=3/4$ или повече пълен).



Фиг. 2

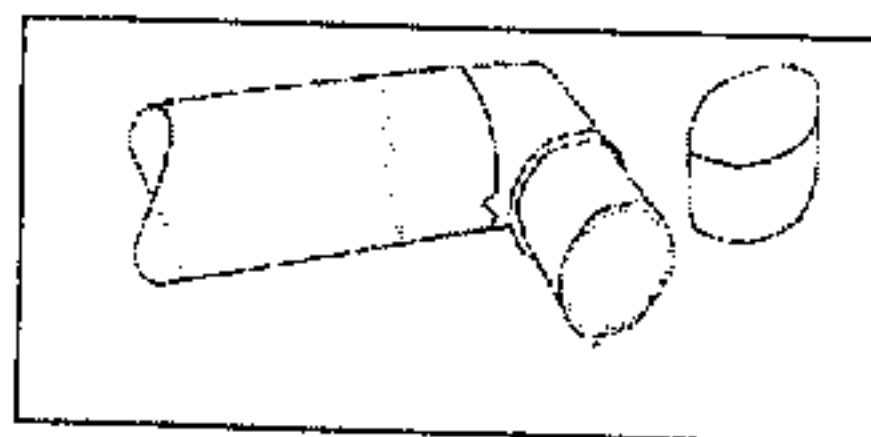


Почиствайте инхалатора поне веднъж седмично. Важно е да поддържате мундшукът на инхалатора чист, за да не може лекарството да се наслои и да блокира аерозола. За да почистите, първо отстранете прахозащитната капачка и отделете флакона от инхалатора. Изплакнете инхалатора с топла вода, докато почистите всички видими наслоявания или прах (виж Фиг. 3).



Фиг. 3

След като почистите инхалатора, го изтръскайте от водата и го оставете да изсъхне, без да използвате какъвто и да е топлинен източник. След като мундшукът изсъхне, поставете отново флакона и прахозащитната капачка (виж Фиг. 4).



Фиг. 4

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Пластмасовият мундшук е предназначен за употреба единствено с Atrovent N разтвор под налягане за инхалация, като осигурява винаги точната доза. Мундшукът не трябва никога да се използва с друг дозиран аерозол. Atrovent N разтвор под налягане за инхалация не трябва никога да се използва с друг мундшук, освен с този, който е поставен в опаковката.

Контейнерът е под налягане и не трябва да бъде отварян със сила или излаган на температури, надвишаващи 50°C.

4.3 Противопоказания

Atrovent N не трябва да се приема от пациенти с данни за свръхчувствителност към атропин или негови производни или към други съставки на лекарствения продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

След приложение на Atrovent N разтвор за инхалация, в редки случаи, могат да възникнат реакции на свръхчувствителност от бърз тип, проявяващи се с обрив, уртикария, ангиоедем, орофарингеален едем, бронхоспазм, и анафилаксия.

Atrovent N трябва да бъде използван внимателно при пациенти, предразположени към тесногълна глаукома или обструкция на пикочните пътища (напр. хипертрофия на простатата или обструкция на шийката на пикочния мехур).

Пациентите с кистозна фиброза (муковисцидоза) по-често са предразположени към нарушения на гастроинтестиналния мотилитет.



Усложнения от страна на очите:

Съществуват отделни съобщения за усложнения от страна на очите (напр. мидриаза, повишено вътреочно налягане, тесногълна глаукома, болки в очите) при попадане в очите на разтвор от ипратропиев бромид, приложен самостоятелно или в комбинация с адренергичен бета2-агонист.

Симптоми на остра тесногълна глаукома могат да бъдат болки в очите или дискомфорт, замъглено виждане, зрителни кръгове или цветни изображения заедно със зачервени очи от конюнктивална конгестия и корнеален едем. Ако се развие някоя комбинация от тези симптоми, трябва да се започне терапия с парасимпатикомиметици локално и незабавно да се потърси консултация с лекар специалист.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани за правилното приложение на Atrovent N разтвор за инхалация.

Трябва да се внимава аерозолът да не попадне в очите. Рискът това да се случи е много малък, ако аерозолът се прилага с използване на мундшука и се контролира с ръка

Някои пациенти, използващи за първи път новата форма Atrovent N, може да установят малка разлика във вкуса ѝ в сравнение с този на CFC (*chlorofluorocarbon*) съдържащата форма. Пациентите трябва да бъдат уведомявани за тази разлика, когато преминават от едната форма към другата. Също така, трябва да им бъде обяснено, че формите са взаимозаменяеми по всички параметри и разликата във вкуса няма ефект върху профила на безопасност или ефикасността на новата форма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бета-адренергичните средства и ксантиновите лекарствени продукти могат да засилят бронходилататорния ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността на Atrovent N по време на бременност не е доказана. Когато е потвърдена бременност или е възможна такава, очакваните ползи от приложението на Atrovent N трябва да бъдат сравнени с възможния риск за плода. Предклиничните проучвания не показват ембриотоксични и тератогенни ефекти след инхалация или интраназално приложение на дози, значително по-високи от тези, препоръчвани при хора.

Не е известно, дали Atrovent N се екскретира в кърмата. Въпреки че, липидонеразтворимите кватернерни катиони преминават в майчиното мляко, малко вероятно е Atrovent N да достигне до детето в значително количество, особено когато се прилага инхалаторно. Въпреки това, Atrovent N трябва да се прилага внимателно при кърмещи жени.

Предклиничните изпитвания с ипратропиев бромид не показват вреден ефект върху фертилитета (виж т. Токсикология). Няма налични клинични данни относно ефекта на ипратропиев бромид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания относно ефектът върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за появата на възможни нежелани ефекти като замаяност, акомодационни нарушения, мидриаза и размазано зрение по време на лечението с Atrovent N. Затова се препоръчва повишено внимание по време на шофиране и работа с машини. Пациентите не трябва да предприемат потенциално опасни дейности като шофиране и работа с машини в случай, че се появи някой от гореспоменатите нежелани ефекти.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много от изброените нежелани лекарствени реакции може да бъдат причинени от антихолинергичните свойства на Atrovent N. Както при всички лекарствени продукти за инхалационно лечение, Atrovent N може да предизвика раздразнение на мястото на приложение. Нежеланите лекарствени реакции са установени въз основа на данните получени от клинични изпитвания и лекарствен надзор след разрешаване за употреба на лекарствения продукт.

В клинични изпитвания най-често съобщаваните лекарствени реакции са главоболие, възпаление на гърлото, кашлица, сухота в устата, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет (включително констипация, диария и повръщане), гадене и замаяност.

Нарушения на имунната система

- свръхчувствителност
- анафилактична реакция

Нарушения на нервната система

- главоболие
- замаяност

Нарушения на очите

- замазано виждане
- мидриаза
- повишение на вътреочното налягане
- глаукома
- болка в очите
- зачервяване на очите
- конюнктивална хиперемия
- едема на корнеята
- нарушение на акомодацията

Нарушения на сърцето

- сърцебиене
- суправентрикуларна тахикардия
- атриална фибилация
- учестено сърцебиене

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

- възпаление на гърлото
- кашлица
- бронхоспазъм
- парадоксален бронхоспазъм
- ларингоспазъм
- фарингеална едема
- сухо гърло

Стомашно-чревни нарушения

- сухота в устата
- гадене
- нарушения в мотилитета на гастроинтестиналния тракт
- диария
- запек
- повръщане
- стоматит



- устна едема

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

- обрив
- сърбеж
- ангиоедем
- уртикария

Нарушения на бъбреците и пикочната система

- невъзможност за уриниране

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани специфични за предозирането симптоми. Имайки предвид широкия терапевтичен диапазон и локалното приложение на Atrovent N разтвор за инхалация, не се очакват сериозни антихолинергични симптоми. Могат да се наблюдават слаби системни прояви на антихолинергично действие, включително сухота в устата, нарушения на акомодацията и повишаване на сърдечната честота.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихолинергични средства
АТС код: R03BB 01

Atrovent N е четвъртично амониево съединение с антихолинергични (парасимпатиколитични) свойства. При предклинични проучвания се доказва инхибиция на вагусово-медираните рефлексии в резултат на антагонизъм спрямо действието на ацетилхолина – медиатор, освободен от вагусовия нерв. Антихолинергичите предотвратяват повишаването на вътреклетъчната концентрация на калциеви йони, предизвикана от взаимодействие на ацетилхолина с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура. Отделянето на калиеви йони е опосредствано от вторична съобщителна система състояща се от IP3 (инозитол трифосфат) и DAG (диацилглицерол).

Бронходилатацията след инхалационното приложение на Atrovent N (ипратропиев бромид) е предимно локална и специфична за белите дробове и не е системна.

Предклиничните и клинични данни не показват увреждащ ефект на Atrovent N върху секрецията на бронхиалната мукоза, мукоцилиарния клирънс или газовата обмяна.

Проучвания, сравняващи HFA- и CFC - формите при възрастни пациенти с астма и хронична обструктивна белодробна болест и деца с астма, лекувани в продължение на три месеца, показват терапевтична еквивалентност на двете форми.

При контролирани 90-дневни изпитвания при пациенти с бронхоспазм, свързан с хронична обструктивна белодробна болест (хроничен бронхит и емфизем), се наблюдават значими подобрения на белодробната функция в рамките на 15 минути. Пиковата стойност се достига за 1-2 часа и при повечето от пациентите действието продължава до 6 часа.

В контролирани 90-дневни изпитвания при пациенти с астма-асоцииран бронхоспазм, при 51% от пациентите е отчетено значително подобрение на белодробната функция (повишение на FEV₁).



5.2 Фармакокинетични свойства

Терапевтичният ефект на Atrovent N е резултат от локалното действие върху дихателните пътища при инхалация. Ходът на бронходилатацията и системната фармакокинетика не протичат паралелно.

След инхалиране, в зависимост от формата и начина на инхалиране, в белите дробове попада 10 до 30% от приложената доза. Значителна част от дозата се поглъща и попада в стомашно-чревния тракт.

Частта от дозата, попаднала в белите дробове, достига много бързо кръвообращението (няколко минути).

Общата бъбречна екскреция (0-24 часа) на непромененото активно вещество е 46% от интравенозно приложената доза, под 1% от пероралната доза и приблизително 3-13% от инхалираната доза. Според тези данни общата системна бионаличност на пероралната и инхалираната доза ипратропиев бромид е 2% и 7 – 28%, съответно. Предвид тези данни, погълнатите количества ипратропиев бромид не допринасят за повишаване на системната концентрация на активното вещество.

След инхалиране на ипратропиев бромид заедно с HFA 134a или CFC, общата бъбречна екскреция след период от 24 часа е приблизително 12% и 10%, съответно. Кинетичните параметри, описващи диспозицията на ипратропиум са изчислени посредством плазмените концентрации след интравенозно приложение. Отбелязано е бързо двуфазно намаляване на нивото в плазмата. Отчетливият обем на разпределение при статично положение (V_{dss}) е приблизително 176 L (≈ 2.4 L/kg. Лекарственото вещество е минимално свързано (по-малко от 20 %) към плазмените протеини. Ипратропиумът (аминиран с един аминен остатък) не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Времето на полуживот в крайната елиминационна фаза е приблизително 1,6 часа.

Общия клирънс на ипратропиум е 2,3 l/min; бъбречният клирънс е 0,9 l/min. След интравенозно приложение около 60 % от дозата се метаболизира, като основната част се метаболизира най-вероятно чрез чернодробно оксидиране. Главните метаболити, открити в урината се свързват слабо с мускариновите рецептори и следва да се определят като неефективни.

При проучване върху баланса на екскрецията, общата бъбречна екскреция (6 дни) на свързаната с лекарствения продукт радиоактивност (включително изходната молекула и всички нейни метаболити) достига 72,1% след интравенозно приложение, 9,3% след перорално приложение и 3,2% след инхалиране. Общото ниво на радиоактивност екскретирана чрез фецеса е 6,3%, след интравенозно приложение, 88,5% след перорална доза и 69,4% след инхалация. След интравенозно приложение на радиоактивна доза, е установено, че основната част се екскретира през бъбреците. Полуживотът на елиминиране на радиоактивната доза (изходната молекула и всички нейни метаболити) е 3,6 часа. Основните уринарни метаболити се свързват слабо към мускариновият рецептор и се смята, че са неефективни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Местната и системната поносимост на ипратропиев бромид е била изпитана при няколко вида животни, като са били прилагани няколко различни пътища на приложение.

Острата токсичност след инхалация, перорално и интравенозно приложение е изследвана при някои видове гризачи и не-гризачи.



Когато е приложен чрез инхалация, минималната летална доза при морско свинче е 199 mg/kg. При плъхове не се отчитат смъртни случаи след приложение на максимално поносимата доза (т.е. 0,05 mg/kg след 4 часа на приложение или 160 впръсквания на ипратропиев бромид, 0,02 mg/впръскване).

Пероралните LD50 стойности за мишки, плъхове и зайци са съответно 1585, 1925 и 1920 mg/kg, съответно.

Интравенозните LD50 стойности за мишки, плъхове и кучета са, съответно 13,6; 15,8 и около 18,2 mg/kg. Клиничните признаци включват мидриаза, сухота на устната лигавица, диспнея, тремор, спазми и/или тахикардия.

Проучвания, изследващи токсичността при повтарящи се дози Atrovent N показват сходност на токсикологичните профили HFA формата и конвенционалната CFC форма.

Проучвания за токсичност при повторно приложение са проведени при плъхове, зайци, кучета и макаци.

В проучвания при инхалационно приложение до 6 месеца при плъхове, кучета и макаци, нивото, при което не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) е съответно 0,38 mg/kg/ден, 0,18 mg/kg/ден и 0,8 mg/kg/ден. При кучета са отчетени сухота на устната лигавица и тахикардия. В бронхопулмоналната система, както и в други органи са наблюдавани хистопатологични лезии, които не са свързани с приложението на активното вещество. При плъхове, след 18-месечно перорално приложение NOAEL е 0,5 mg/mg/ден.

Проведени са проучвания при плъхове и кучета за период от, съответно, 6 и 3 месеца, с други лекарствени форми (интраназална, алтернативен пропелент HFA 134a и прахообразна лактозна форма), като резултатите не дават допълнителна информация относно общата токсичност на ипратропиев бромид.

Интраназалното приложение на съответната форма, за период от 6 месеца показва NOAEL > 0.20 mg/kg/ден при кучета, което потвърждава предишни проучвания с интраназално приложение за период от 13 седмици. Проучвания за токсичност при повторно приложение на ипратропиев бромид са показали идентичност на токсикологичните профили на HFA- и CFC-формите на продукта.

При инхалационно приложение на воден разтвор на ипратропиев бромид (0,05 mg/kg) върху плъхове, е установена добра локална поносимост (при еднократно приложение над 4 часа). При проучвания с многократно дозово приложение ипратропиев бромид показва добра локална поносимост.

При морски свинчета не са наблюдавани нито активна анафилаксия, нито пасивни кожни анафилактични реакции.

Не са установени доказателства за токсичност ин витро (тест на Ames) и ин виво (ядърцев тест, тест за доминантни летални мутации, цитогенетично изследване на клетки от костен мозък на китайски хамстер).

При продължителни проучвания при мишки и плъхове не са наблюдавани туморогенни или карциногенни ефекти.

Изпитвания за откриване на възможно влияние на ипратропиев бромид върху фертилитета, ембриофетотоксичността и пери/постнаталното развитие са проведени при мишки, плъхове и зайци. Най-високите дозови нива, т.е. 1000 mg/kg/ден при зайци са токсични за майката и при двата вида и ембрио-/фетотоксични при плъх, където е установено понижено телесно тегло.



на плода. Най-високите технически приложими дози за инхалиране на дозиран аерозол, 1,5 mg/kg/ден при плъхове и 1,8 mg/kg/ден при зайци не показват нежелано повлияване на възпроизводството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

1,1,1,2-тетрафлуоретан (HFA 134a), лимонена киселина безводна, пречистена вода, етанол, безводен, азот (инертен газ)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C.

Да се предпазва от директна слънчева светлина и топлина.

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Контейнер от неръждаема стомана с дозиращо устройство и мундшук.
10 ml - 200 впръсквания

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За правилната употреба на Atrovent N разтвор под налягане за инхалация, вижте точка 4.2

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040563

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

7 Декември 2004



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

