

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 15244 / 13.12.08

708/05.12.06

Мент.

1. Име на лекарствения продукт

ATROVENT® N

/Атровент N/

2. Качествен и количествен състав

1 доза (едно впръскване) съдържа 0,021 mg (8r)-3 α -хидрокси-8-изопропил-1 α H, 5 α H-тропан бромид (\pm)-тропат монохидрат (=ipratropium bromide), отговарящ на 0,020 mg ipratropium bromide (безводен).

3. Лекарствена форма

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

4. Клинични данни

4.1. Показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да бъде адаптирана към индивидуалните нужди на пациента. Ако няма друго предписание, се препоръчват следните дозировки за възрастни и деца в училищна възраст:

- 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.

В случай, че не се наблюдава значително подобрение или състоянието на пациента се влошава, е необходима преоценка на лечението. В случай на остра или бързо влошаваща се диспнея се препоръчва незабавна консултация с лекар.

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

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



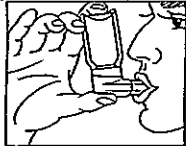
Указания за употреба:

Правилното приложение на разтвора за инхалиране е съществена предпоставка за успешна терапия.

Преди първата употреба на контейнера, съдържащ разтвор за инхалиране, трябва да натиснете 2 пъти дозиращото устройство.

Преди всяко използване е необходимо да се спазват следните правила:

1. Отстранете предпазната капачка.



Фиг. 1

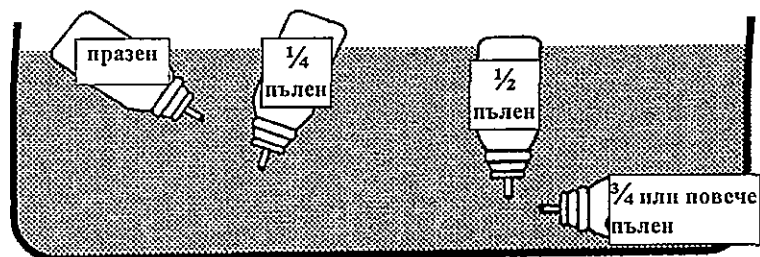
2. Издишайте дълбоко.
3. Дръжте контейнерът така, както е показано на Фиг. 1 и обхванете плътно мундщука с устни. Стрелката и основата на контейнера трябва да сочат нагоре.
4. Вдишайте, колкото е възможно по-дълбоко, натискайки леко основата на контейнера, при което се освобождава една доза от лекарствения 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 контейнера 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. Контейнерът съдържа 200 дози. Възможно е в него да е останало малко количество течност след използването на всички дози. Въпреки това, контейнерът трябва да бъде заменен с нов, за да се избегне възможността от приемане на непълна терапевтична доза.

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

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).





Фиг. 2

Мундщукът трябва да бъде поддържан винаги чист и може да бъде измиван с топла вода. Ако се използва сапун или детергент, мундщукът трябва след това да бъде обилно изплакнат с топла вода.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Пластмасовият мундщук е предназначен за употреба единствено с Atrovent N дозиран аерозол, като осигурява винаги точната доза. Мундщукът не трябва никога да се използва с друг дозиран аерозол. Atrovent N дозиран аерозол не трябва никога да се използва с друг мундщук, освен с този, който е поставен в опаковката.

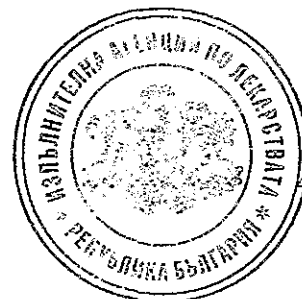
Контейнерът е под налягане и не трябва да бъде отварян със сила или излаган на температури, надвишаващи 50°C.

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 специални предпазни мерки за употреба

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.



Atrovent N трябва да бъде използван внимателно при пациенти, предразположени към тесногълна глаукома, хипертрофия на простатата или обструкция на пикочните пътища.

Пациентите с кистозна фиброза (муковисцидоза) по-често са предразположени към нарушения на гастроинтестиналния мотилитет, което трябва да се има предвид при лечението с Atrovent N.

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

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 ipratropium bromide, приложен самостоятелно или в комбинация с адренергичен бета₂-агонист. Тези пациенти трябва да бъдат инструктирани за правилното приложение на Atrovent N разтвор за инхалиране.

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.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Бета-адренергетични средства и ксантинови лекарствени продукти могат взаимно да засилят бронходилататорния ефект.

4.6. 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 кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клинични изпитвания най-често съобщаваните нереспираторни нежелани лекарствени реакции са нарушения на гастроинтестиналния мотилитет (напр. констипация, диария и повръщане), сухота в устата и главоболие.

Наред с това са наблюдавани и , следните нежелани лекарствени реакции при употребата на Atrovent N: повишена сърдечна честота, палпитации, суправентрикуларна тахикардия и предсърдно мъждене, нарушения на акомодацията, гадене, ретенция на урината и *замайване*. Тези нежелани реакции са обратими. При пациенти със съществуваща обструкция на пикочните пътища може да бъде повишен рискът от задръжка на урина.

Съобщавани са нежелани лекарствени реакции от страна на очите (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). Както и при друга инхалационна терапия, включваща бронходилататори, са наблюдавани кашлица, локално дразнене и бронхоконстрикция, предизвикана при инхалацията.

Могат да възникнат алергични реакции като кожни обриви, *пруритус*, ангиоедем на езика, устните и лицето, уртикария (включително гигантска уртикария), ларингоспазъм и анафилактични реакции.

4.9. Предозиране

Не са наблюдавани специфични за предозирането симптоми. Имайки предвид широкия терапевтичен диапазон и локалното приложение на Atrovent N разтвор за инхалиране, 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 данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Проучвания, сравняващи HFA (hydrofluoralkane) 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.

Atrovent N е кватернерно 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 интрацелуларната концентрация на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP), предизвикана от взаимодействие на ацетилхолина с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура.

Бронходилатацията след инхалационното приложение на Atrovent N се дължи на достатъчната локална концентрация на продукта за постигането на антихолинергичен ефект върху гладката мускулатура на бронхите и не е резултат от системната резорбция.

При контролирани 90-дневни изпитвания при пациенти с бронхоспазъм, свързан с хронична обструктивна белодробна болест (хроничен бронхит и емфизем), се наблюдават значими подобрения на белодробната функция (FEV_1 и $FEF_{25-75\%}$ се повишават с 15% или повече) в рамките на 15 минути. Пиковата стойност се достига за 1-2 часа и при повечето от пациентите действието продължава до 6 часа.

При контролирани 90-дневни изпитвания при болни с бронхоспазъм, свързан с астма, значително подобрение на белодробната функция (FEV_1 повишени 15% или повече) се наблюдават при 40% от пациентите.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

Поради незначителната стомашно-чревна абсорбция на ipratropium bromide, бионаличността на погълнатата доза се изчислява само на около 2% от дозата. Това количество не води до съществена промяна в плазмената концентрация на активното вещество.

Частта от дозата, попаднала в белите дробове, достига много бързо кръвообращението (няколко минути) и проявява почти пълна системна наличност.

Според данните от бъбречната екскреция (0-24 часа), общата системна бионаличност (от пулмоналната и гастроинтестинална част) на инхалираната доза ipratropium bromide се оценява на 7 – 28%. Приема се, че този интервал е валиден при инхалация от дозиран аерозол с HFA 134a пропелант, тъй като кинетичните параметри (бъбречна екскреция, AUC и



Стах) на HFA формата и конвенционалната CFC форма са напълно сравними.

Кинетичните параметри, описващи диспозицията на ipratropium bromide са изчислени посредством плазмените концентрации след интравенозно приложение.

Отбелязано е бързо двуфазно намаление на нивото в плазмата. Обемът на разпределение (V_z) е 338 l (4,6 l/kg). Лекарственото вещество е минимално свързано (по-малко от 20 %) към плазмените протеини. Ipratropium йонът не преминава през кръвно-мозъчната бариера, поради кватернерната аминна структура на молекулата.

Времето на полу-елиминиране в крайната елиминационна фаза е около 1,6 часа.

Средният общ клирънс на активното вещество е 2,3 l/min. Основната част (около 60 %) от системната доза се елиминира посредством метаболитно разграждане, най-вероятно чернодробно. Главните метаболити, открити в урината се свързват слабо с мускариновите рецептори и следва да се определят като неефективни.

Около 40 % от системната доза се елиминира посредством урината, което съответства на експериментален бъбречен клирънс 0,9 l/min. (След перорално приложение, бъбречната екскреция е по-малко от 1% от дозата, което е индикация за незначителна абсорбция на ipratropium bromide от стомашно-чревния тракт.)

При проучвания върху екскрецията, след интравенозно приложение на радиоактивна доза, е установено, че по-малко от 10% (вкл. активно вещество и метаболити) от лекарствения продукт (белязан с радиоактивен маркер) се отделят по жлъчно-фекален път, а основната част се екскретира през бъбреците.

5. 3. Предклинични данни за безопасност

Токсикология

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

Острата токсичност е изследвана при някои видове гризачи и негризачи с периоди на наблюдение от 14 дни.

Когато е приложен чрез инхалация, минималната летална доза при морско свинче е 199 mg/kg. При плъхове не е отчетена смъртност, след приложение на максимално поносимата доза (0,05 mg/kg през 4 часа или 160 впръсквания на Atrovent N, 0,02 mg/впръскване).

Пероралната и интравенозна LD₅₀ варира съответно от 17,5 mg/kg при кучета (интравенозно) до 2050 mg/kg при мишки (перорално).



Ниската перорална токсичност, сравнена с по-високата интравенозна, отразява слабата резорбция от стомашно-чревния тракт.

Проучвания при животни с продължително дневно приложение са проведени при плъхове, зайци, кучета и резус-маймуни.

В проучвания при инхалационно приложение до 6 месеца при плъхове, кучета и резус-маймуни, 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. Хистопатологично, не са наблюдавани лезии на бронхо-пулмоналната система, предизвикани от действието на активното вещество. След 18-месечно перорално приложение при плъхове NOAEL е 0,5 mg/kg/ден.

Проведени са проучвания при плъхове и кучета за период от 3 месеца, изследващи токсичността при повтарящи инхалационни дози. Проучванията изследват нова форма на лекарствения продукт (съдържаща алтернативен пропелент HFA 134a и прахообразна лактозна форма). Резултатите не дават допълнителна информация, относно общата токсичност на Atrovent N.

Интраназалното приложение на съответната форма, за период от 26 седмици, не показва по-високо ниво от 0,20 mg/kg/ден – ефект, зависим от дозата при кучета, което потвърди предишни проучвания с интраназално приложение за период от 13 седмици.

При инхалационно приложение на воден разтвор на Atrovent N (0,05 mg/kg, при продължителност на приложението 4 часа) върху плъхове, е установена добра локална поносимост (еднократно приложение). При проучвания с многократно приложени дози, Atrovent N показва добра локална поносимост.

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

Ин витро мутагенността върху бактерия (Ames test) не показва мутагенен потенциал. Резултатите от ин виво модели (микронуклеарен тест, доминантен летален тест при мишки, цитогенетична оценка на клетки от костен мозък на китайски хамстер) не показват повишаване на честотата на хромозомните аберации.

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

Изпитвания за откриване на възможно влияние на Atrovent N върху фертилността, ембриофетотоксичността и пери/постнаталното развитие са проведени при мишки, плъхове и зайци. Дори най-високите нива, достигнати при перорално приложение на доза от 1000 mg/kg/ден при плъхове и 125 mg/kg/ден при зайци - дози, многократно надвишаващи терапевтична доза за човек, за които е доказано, че са токсични за майката



и до известна степен ембриофетотоксични, не индуцират малформации в поколението. 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.

Формата на Atrovent N, съдържаща HFA и тази с CFC показват еквивалентно добра поносимост от страна на респираторния тракт.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Пропелент: 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFA 134a).

Други помощни вещества: citric acid anhydrous, purified water, ethanol absolute.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на Atrovent N разтвор за инхалиране е 36 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се предпазва от директна слънчева светлина, топлина и замръзване.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

Алуминиев контейнер с дозатор
10 ml - 200 впръсквания

6.6. Указания за употреба

Виж раздел 4.2.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба и производителя

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

BPI No. 0250-03 (HFA), July 27, 2005



Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Производителят е компания към Boehringer Ingelheim International GmbH.

8. Регистрационен номер

20040563

9. Дата на първо разрешение за употреба/подновяване

7 Декември 2004

10. Дата на актуализация на текста

