



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atrovent 0,25 mg/ml płyn do inhalacji z nebulizatora

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml (20 kropli) 0,025% płynu do inhalacji z nebulizatora zawiera 261 mikrogramów ipratropiowego bromku (*Ipratropii bromidum*) w postaci ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 250 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego.

Substancja pomocnicza: benzalkoniowy chlorek 0,01 g/100 ml.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do inhalacji z nebulizatora

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Atrovent, płyn do inhalacji 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; w trakcie leczenia pacjenci powinni przebywać pod opieką lekarza. Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, zaleca się następujące dawkowanie:

##### Leczenie podtrzymujące:

Dorośli (włącznie z osobami w wieku podeszłym) oraz młodzież powyżej 14 lat:  
2,0 ml (40 kropli = 0,5 mg) 3 do 4 razy na dobę

##### Dzieci w wieku od 6 do 14 lat:

Ponieważ ilość informacji dotyczących stosowania produktu w tej grupie wiekowej jest ograniczona, inhalacje zgodnie z zalecanym poniżej dawkowaniem powinny odbywać się pod kontrolą lekarza:  
1,0 ml (20 kropli = 0,25 mg) 3 do 4 razy na dobę

##### Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Ponieważ ilość informacji dotyczących stosowania produktu w tej grupie wiekowej jest ograniczona, inhalacje zgodnie z zalecanym poniżej dawkowaniem powinny odbywać się pod kontrolą lekarza:  
0,4 – 1,0 ml (8 - 20 kropli = 0,1 – 0,25 mg) 3 do 4 razy na dobę

(20 kropli = około 1 ml; 1 kropla = 0,0125 mg bezwodnego bromku ipratropiowego)

Zalecaną dawkę produktu leczniczego należy rozcieńczyć solą fizjologiczną do objętości 3 - 4 ml, rozpylić z użyciem inhalatora i inhalować do momentu zużycia roztworu. Roztwór należy rozcieńczać bezpośrednio przed każdym użyciem; niewykorzystany rozcieńczony roztwór należy wyrzucić.

Dawkowanie może zależeć od sposobu inhalacji i jakości nebulizacji. Długość trwania inhalacji może być regulowana objętością rozcieńczonego roztworu.

Podawanie produktu leczniczego w dawce dobowej większej niż 2 mg u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 14 lat oraz 1 mg u dzieci poniżej 14 lat powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Nie należy w sposób znaczący przekraczać zalecanych dawek dobowych.

Jeśli leczenie nie przynosi istotnej poprawy lub jeżeli stan pacjenta ulega pogorszeniu, należy skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia nowego planu leczenia. W przypadku ostrego lub gwałtownego nasilenia się duszności (trudności w oddychaniu), należy bezzwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Produkt leczniczy Atrovent płyn do inhalacji może być podawany przy wykorzystaniu każdego dostępnego na rynku rodzaju nebulizatora. Jeżeli dostępna jest tlenowa instalacja ścienna należy stosować przepływ 6 - 8 litrów na minutę.

Produkt leczniczy może być stosowany łącznie z inhalacjami środków ułatwiających wydzielenie i rozrzedzenie śluzu np. Mucosolvan inhalacje, płyn do inhalacji z nebulizatora.

Nie należy stosować jednocześnie w tym samym rozpylaczu produktu leczniczego Atrovent i kromoglikanu dwusodowego, gdyż może to spowodować wytrącenie się osadu.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

---

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy Atrovent 0,025% płyn do inhalacji zawiera chlorek benzalkoniowy (związek wykazujący działanie przeciwbakteryjne) jako środek konserwujący i disodu edetynian jako stabilizator. Wykazano, że u niektórych pacjentów substancje te mogą wywołać skurcz oskrzeli.

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, skurczu oskrzeli, obrzęku błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz anafilaksji.

#### **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.

Ból oka lub dyskomfort, niewyraźne widzenie, widzenie tęczy wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów współistniejące z zaczerwienieniem oczu w następstwie przekrwienia spojówki i obrzęku rogówki mogą być objawami ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania. W razie

wystąpienia któregokolwiek z wymienionym objawów, w dowolnym połączeniu, należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć porady lekarza specjalisty.

Należy poinstruować pacjentów odnośnie prawidłowego stosowania produktu leczniczego. Nie wolno dopuścić, aby płyn lub rozpylany podczas inhalacji produkt leczniczy dostał się do oczu. Zaleca się, by płyn rozpylany z nebulizatora podawany był przez ustnik. W przypadku braku ustnika i stosowania maski do nebulizacji, musi być ona dobrze dopasowana. Ochrona oczu jest szczególnie ważna w przypadku pacjentów predysponowanych do wystąpienia jaskry.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Produkty lecznicze oddziałujące na receptory beta-adrenergiczne i produkty ksantynowe mogą nasilać efekt rozszerzający oskrzela.

Jednoczesne podawanie poprzez nebulizację bromku ipratropiowego i środków beta-mimetycznych może nasilać ryzyko wystąpienia ostrej jaskry u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

#### **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 obsługiwanie 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  $< 1/10$ )

Niezbędnie 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

Niebył często: Pokrzywka (włączając obrzęk Quincego)

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 przesączenia  
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 Atrovent, nie należy spodziewać się żadnych poważnych objawów działania przeciwocholinergicznego. Mogą wystąpić łagodne ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego produktu, takie jak: suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji ocznej oraz przyspieszenie czynności serca.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwocholinergiczne; kod ATC: R03BB01

Atrovent jest produktem leczniczym zawierającym czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznym (parasympatykolitycznym). Z badań przedklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholino, neuroprzebieżnika uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwocholinergiczne zapobiegają

stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w następstwie oddziaływania acetylocholino na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego Atrovent jest wywołane miejscowym stężeniem produktu leczniczego, wystarczającym do wywarcia wpływu przeciwocholinergicznego 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 FEV<sub>1</sub> i FEF<sub>25-75%</sub> 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.

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

Badania przeprowadzone u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat wykazały działanie rozszerzające oskrzela produktu leczniczego w leczeniu ostrych stanów skurczowych oskrzeli związanych z astmą. W większości tych badań produkt podawany był w połączeniu z wziewnymi beta-agonistami.

Pomimo iż uzyskane dane są ograniczone, wykazano działanie terapeutyczne produktu leczniczego w leczeniu skurczu oskrzeli w przebiegu wirusowego zapalenia oskrzelików i w dysplazji oskrzelowo-płucnej u niemowląt i bardzo małych dzieci.

## 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 połykana 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%. Zakres ten dotyczy również inhalacji produktu w postaci płynu do inhalacji.

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<sub>z</sub>) 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 nieznacznej 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

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 rozpyleń produktu po 0,02 mg bromku ipratropium w każdym rozpyleniu).

Wartości LD<sub>50</sub> 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 dawki powtórzonej wziewnej u szczurów przez okres do 6 miesięcy i u psów przez okres do 3 miesięcy prowadzone z wykorzystaniem nowych form produktu leczniczego o różnym składzie [postać donosowa, alternatywny propelent HFA 134a (1,1,1,2-czterofluoroetan) 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).

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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Disodu edetynian dwuwodny  
Sodu chlorek  
Kwas solny 1 mol (do ustalenia pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego z kroplomierzem i z białym zabezpieczeniem zakrętki w tekturowym pudełku.

1 butelka zawierająca 20 ml płynu do inhalacji

### **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 R/3221

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

24.05.1994 r./ 13.12.1999 r./ 23.02.2005 r./ 13.02.2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 12