

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atrovent, 0,25 mg/ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml (20 kropli) roztworu do nebulizacji zawiera 261 mikrogramów ipratropiowego bromku (*Ipratropii bromidum*) w postaci ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 250 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek, disodu edetynian dwuwodny. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atrovent, roztwór do nebulizacji 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

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. W trakcie leczenia pacjenci powinni być pod opieką lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dobowej dawki.

Pacjenta należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu ustalenia nowego planu leczenia, jeśli leczenie nie przynosi znaczącej poprawy lub jeśli stan pacjenta ulega pogorszeniu oraz o konieczności bezzwłocznego skonsultowania się z lekarzem w przypadku nagłej lub gwałtownie nasilającej się duszności (trudności w oddychaniu).

Zaleca się następujące dawkowanie (20 kropli = około 1 ml; 1 kropla = 0,0125 mg ipratropiowego bromku bezwodnego):

Leczenie podtrzymujące:

Dorośli (w tym osoby w wieku podeszłym) oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat:
2,0 ml (40 kropli = 0,5 mg ipratropiowego bromku bezwodnego) 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 ipratropiowego bromku bezwodnego) 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 ipratropiowego bromku bezwodnego) 3 do 4 razy na dobę

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

Sposób podawania

Zalecaną dawkę produktu leczniczego należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do objętości 3 - 4 ml, rozpylić z użyciem nebulizatora 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.

Produkt leczniczy Atrovent roztwór do nebulizacji 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 leków ułatwiających wydzielanie i rozrzedzanie śluzu, np. Mucosolvan inhalacje, roztwór do nebulizacji.

Nie należy stosować jednocześnie w tym samym nebulizatorze produktu leczniczego Atrovent roztwór do nebulizacji i kromoglikanu disodowego, gdyż może to spowodować wytrącenie się osadu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atropinę lub jej pochodne (takie jak substancja czynna ipratropiowy bromek) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po podaniu produktu Atrovent może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli mogący stanowić zagrożenie dla życia. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Atrovent i zastosować inne leczenie.

Powikłania dotyczące narządu wzroku

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skłonnością do rozwoju jaskry z wąskim kątem przesączania.

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 z oczami aerozolu zawierającego sam bromek ipratropiowy lub bromek ipratropiowy w połączeniu z agonistą receptorów beta₂-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 wymienionych objawów, w dowolnym połączeniu, należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć porady lekarza specjalisty.

Należy poinstruować pacjentów odnośnie prawidłowego stosowania produktu Atrovent.

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 u pacjentów predysponowanych do wystąpienia jaskry.

Wpływ na nerki i układ moczowy

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu (np. rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego).

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

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

Działanie miejscowe

Produkt Atrovent zawiera chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący i disodu edetynian dwuwodny jako stabilizator. Wykazano, że u pacjentów z nadwrażliwością dróg oddechowych substancje te mogą wywołać skurcz oskrzeli podczas inhalacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano długotrwałego podawania produktu Atrovent z innymi lekami przeciwwcholinergicznymi. W związku z tym nie zaleca się długotrwałego podawania produktu leczniczego Atrovent z tymi lekami.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka kobiecego. Wydaje się mało prawdopodobne, by produkt leczniczy - zwłaszcza po zastosowaniu w postaci wziewnej - mógł przedostać się do organizmu dziecka w znaczącej ilości. Jednakże należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Atrovent u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla bromku ipratropiowego. Badania niekliniczne przeprowadzone z zastosowaniem bromku ipratropiowego nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia lekiem Atrovent mogą wystąpić takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic i zaburzenia widzenia. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z wymienionych działań niepożądanych można przypisać właściwościom przeciwocholinergicznym produktu Atrovent. Tak jak wszystkie leki wziewne Atrovent może wywołać objawy miejscowego podrażnienia. Działania niepożądane zostały określone na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: ból głowy, podrażnienie gardła, kaszel, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (w tym zaparcia, biegunka i wymioty), nudności i zawroty głowy.

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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra, ból oka, aureola wzrokowa, przekrwienie spojówki, obrzęk rogówki

Rzadko: Zaburzenia akomodacji

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Kołatanie serca, częstoskurcz nadkomorowy

Rzadko: Migotanie przedsionków, przyspieszenie czynności serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Podrażnienie gardła, kaszel

Niezbyt często: Skurcz oskrzeli, paradoksalny skurcz oskrzeli, skurcz krtani, obrzęk błony śluzowej gardła, suchość w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcia, wymioty, zapalenie jamy ustnej, obrzęk jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	Wysypka, świąd, obrzęk naczyńnioruchowy
Rzadko:	Pokrzywka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	Zatrzymanie moczu
-----------------	-------------------

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 492 13 01, faks: +48 22 492 13 09; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, leki przeciwocholinergiczne; kod ATC: R03BB01

Atrovent jest produktem leczniczym zawierającym czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznym (parasympatykolitycznym). Z badań nieklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholin, neuroprzekaznika uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwocholinergiczne zapobiegają zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia Ca⁺⁺. Efekt działania acetylocholin na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli osiągany jest za pośrednictwem układu drugiego przekaznika, który składa się z trójfosforanu inozytolu (IP₃) oraz diacyloglicerolu (DAG).

Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego Atrovent (bromek ipratropiowy) jest wywołane miejscowym, a nie ogólnoustrojowym działaniem produktu leczniczego.

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

Badania kliniczne

W kontrolowanych 85 - 90-dniowych badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc) znacząca poprawa czynności płuc wystąpiła w ciągu 15 minut, a maksymalna poprawa nastąpiła po 1-2 godzinach i działanie utrzymywało się przez okres do 4 - 6 godzin.

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 Atrovent podawany był w skojarzeniu 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 małych dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Działanie terapeutyczne produktu leczniczego jest wynikiem jego miejscowego działania w drogach oddechowych. Czas występowania działania terapeutycznego - rozszerzenia oskrzeli jest niezależny od farmakokinetyki ogólnoustrojowej.

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

Część dawki dostająca się do płuc bardzo szybko przedostaje się do krwioobiegu (w ciągu kilku minut).

Łączne wydalanie przez nerki (0-24 godzin) niezmienionej substancji czynnej oszacowano na 46% dawki po podaniu dożylnym, poniżej 1% po podaniu doustnym i około 3 do 13% po podaniu wziewnym. Na podstawie tych danych oceniono, że całkowita ogólnoustrojowa biodostępność bromku ipratropiowego po podaniu doustnym i inhalacji wynosiła odpowiednio 2% i od 7 do 28%. Biorąc to pod uwagę połknięta część dawki nie ma istotnego wpływu na stężenie substancji czynnej w osoczu.

Dystrybucja

Parametry farmakokinetyczne opisujące rozmieszczenie ipratropium wyliczono na podstawie stężeń w osoczu krwi po podaniu dożylnym. Obserwuje się szybkie dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu krwi. Pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosi około 176 l (ok. 2,4 l/kg). Wiązanie produktu z białkami osocza jest niewielkie (poniżej 20%). Dane niekliniczne wskazują, że czwartorzędowa amina ipratropium nie przenika przez barierę łożyskową i barierę krew-mózg.

Metabolizm

Po podaniu dożylnym około 60% dawki jest metabolizowane, prawdopodobnie głównie w wątrobie na drodze utleniania.

Zidentyfikowane metabolity powstałe na drodze hydrolizy, odwodnienia lub eliminacji grupy hydroksymetylowej w obrębie kwasu tropowego wykazują słabe powinowactwo do receptora muskarynowego i uważane są za nieczynne.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1,6 godziny.

Klirens całkowity ipratropium wynosi 2,3 l/min., a klirens nerkowy 0,9 l/min.

W badaniu bilansu wydalania z użyciem produktu leczniczego znakowanego radioaktywnie stwierdzono, że w ciągu 6 dni 72,1%, 9,3% i 3,2% dawki znakowanego produktu (zarówno w postaci niezmienionej jak i w postaci metabolitów) odpowiednio po podaniu dożylnym, doustnym i

wziewnym wydalane jest z moczem. Odzysk w kale wynosił 6,3% po podaniu dożylnym, 88,5% po podaniu doustnym i 69,4% po podaniu wziewnym. Wydalanie produktu leczniczego po podaniu dożylnym oznaczane jako odzysk radioaktywności odbywa się głównie przez nerki. Okres półtrwania dla eliminacji mierzonej z użyciem znakowanego izotopowo związku (pomiar dla związku w postaci niezmienionej, jak i w postaci metabolitów) wynosi 3,6 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie tolerancji miejscowej i ogólnoustrojowej bromku ipratropiowego prowadzono na kilku gatunkach zwierząt z wykorzystaniem różnych dróg podania.

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Toksyczność ostra po podaniu wziewnym, doustnym i dożylnym była oceniana na wielu gatunkach gryzoni i innych zwierząt.

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

Wartości LD₅₀ dla myszy, szczurów i królików wynosiły odpowiednio 1585, 1925 i 1920 mg/kg po podaniu doustnym. Po podaniu dożylnym LD₅₀ dla myszy, szczurów i psów wynosił odpowiednio 13,6, 15,8 i około 18,2 mg/kg. Objawy kliniczne obejmują: rozszerzenie źrenic, suchość błony śluzowej jamy ustnej, duszność, drżenie, skurcze i (lub) tachykardię.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zostały przeprowadzone u szczurów, królików, psów i małp gatunku Rhesus. Badania dotyczące podawania wziewnego trwające do 6 miesięcy 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, ang. *no-observed adverse effect level*). U psów zaobserwowano suchość błony śluzowej jamy ustnej oraz tachykardię. Nie zaobserwowano żadnych histopatologicznych zmian związanych z podawaniem substancji w obrębie układu oskrzelowo-płucnego oraz w żadnych innych organach. U szczurów wartość NOAEL po podaniu doustnym po 18 miesiącach stosowania wyniosła 0,5 mg/kg/dobę.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym dawki wziewnej u szczurów przez okres do 6 miesięcy i u psów przez okres do 3 miesięcy prowadzone z wykorzystaniem leków w innej postaci (postać donosowa, alternatywny propelent HFA 134a lub proszek do inhalacji z laktozą), nie dostarczyły nowych danych dotyczących ogólnego profilu toksyczności bromku ipratropiowego. Podczas podawania psom produktu donosowo przez okres do 6 miesięcy 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. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym bromku ipratropiowego wykazały, że profil toksykologiczny leku zawierającego w składzie HFA oraz tradycyjnego zawierającego w składzie CFC jest podobny.

Tolerancja miejscowa

Wodny roztwór bromku ipratropiowego (0,05 mg/kg) był dobrze tolerowany miejscowo po podaniu wziewnym szczurom (pojedyncze podanie przez ponad 4 godziny). W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym bromek ipratropiowy był dobrze tolerowany miejscowo.

Immunogenność

Nie wykazano żadnych czynnych ani biernych skórnych reakcji anafilaktycznych u świnek morskich.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie wykazano genotoksycznego działania w badaniach *in vitro* (test Ames) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy, test dominującego czynnika letalnego u myszy, cytogeny na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego).

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Przeprowadzono badania dotyczące ewentualnego wpływu bromku ipratropiowego na płodność, badania toksyczności w odniesieniu do zarodka i płodu oraz dotyczące rozwoju okołoporodowego i poporodowego u myszy, szczurów i królików. Największe zastosowane doustnie dawki, tj. 1000 mg/kg/dobę u szczurów i 125 mg/kg/dobę u królików były toksyczne dla matek obydwu gatunków i toksyczne dla zarodka i płodu u szczurów, u których stwierdzono zmniejszenie masy płodu. Nie stwierdzono wad rozwojowych związanych z leczeniem. Największe, technicznie możliwe do podania wziewnego dawki aerozolu inhalacyjnego wynoszące 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 podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego z kroplomierzem i z zakrętką w tekturowym pudełku.

1 butelka zawierająca 20 ml roztworu do nebulizacji

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3221

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

24.05.1994 r./ 13.12.1999 r./ 23.02.2005 r./ 13.02.2006 r./ 12.12.2008 r./ 08.05.2015 r.

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

19.11.2018 r.