

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atrovent N, 20 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 odmierzona dawka (rozpylenie) zawiera 21 mikrogramów ipratropiowego bromku (*Ipratropii bromidum*), co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego.

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atrovent N aerozol inhalacyjny, 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

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:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat:

2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy na dobę.

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

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

Sposób podawania

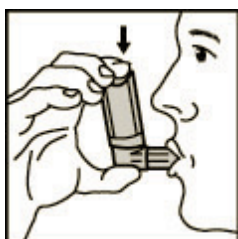
Należy uważnie przeczytać instrukcję użycia, aby mieć pewność właściwego dawkowania.

Właściwe stosowanie ma istotne znaczenia dla skuteczności terapii.

Przed pierwszym użyciem inhalatora należy dwukrotnie nacisnąć zawór dozujący.

Podczas każdego użycia produktu leczniczego należy przestrzegać następujących zasad:

1. Zdjąć kapturek ochronny.
2. Wykonać głęboki wydech.
3. Trzymać inhalator w pozycji jak na rys. 1, zacisnąć wargi na ustniku. Strzałka na pojemniku i dno pojemnika powinny być zwrócone ku górze.



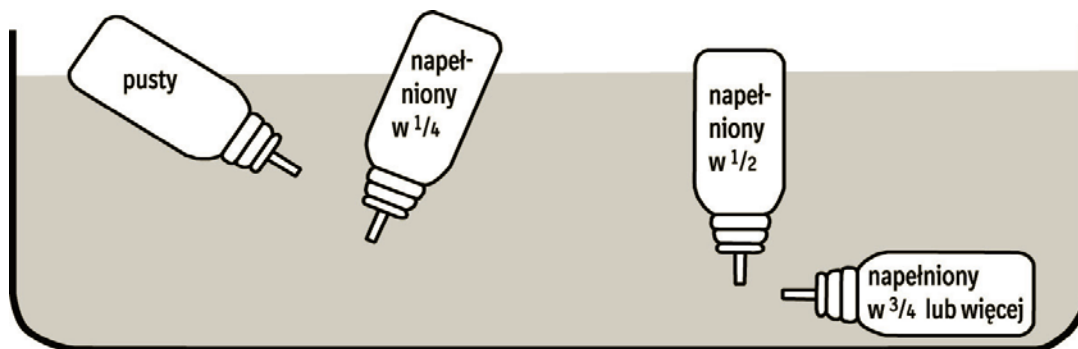
(rys. 1)

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 inhalatora przez okres trzech dni, przed ponownym zastosowaniem należy jednorazowo nacisnąć zawór dozujący.

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

Ilość leku w inhalatorze można sprawdzić w następujący sposób:

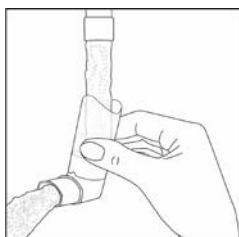
Potrząsanie pojemnikiem wskaże, czy w pojemniku pozostał jeszcze roztwór. Alternatywnie, zdjąć z pojemnika plastikowy ustnik i włożyć pojemnik do naczynia z wodą. Zawartość pojemnika można oszacować obserwując jego pozycję w wodzie (patrz rys. 2).



(rys. 2)

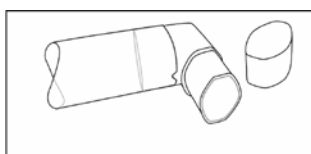
Ustnik inhalatora należy myć przynajmniej raz w tygodniu. Ważne jest utrzymywać go w czystości, aby mieć pewność, że lek nie odkłada się na ściankach ustnika i nie zablokuje on użycia inhalatora. Aby umyć ustnik inhalatora należy najpierw zdjąć kapturek ochronny i usunąć pojemnik z lekiem z

inhalatora. Przepłukać ustnik inhalatora ciepłą wodą aż do momentu usunięcia wszystkich widocznych zanieczyszczeń.



(rys. 3)

Po umyciu wytrząsnąć ustnik i pozostawić na powietrzu do wyschnięcia. **Nie używać** jakichkolwiek urządzeń suszących. Kiedy ustnik inhalatora jest suchy, należy z powrotem umieścić w inhalatorze pojemnik z lekiem i kapturek ochronny.



(rys. 4)

UWAGA:

Plastikowy ustnik zaprojektowano specjalnie do użytku z aerozolem inhalacyjnym Atrovent N, by zapewnić dostarczanie każdorazowo odpowiedniej dawki produktu leczniczego. Ustnika nigdy nie wolno wykorzystywać z jakimkolwiek innym aerozolem inhalacyjnym i odwrotnie, Atrovent N aerozol inhalacyjny 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

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 N może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli mogący stanowić zagrożenie dla życia. W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Atrovent N 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 tęczyowej obwódki 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 któregośkolwiek 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 N.

Należy zachować ostrożność tak, aby mgiełka powstająca podczas stosowania produktu nie dostała się do oczu. Ponieważ aerozol inhalacyjny jest stosowany z ustnikiem i kontrolowany manualnie, ryzyko przedostania się mgiełki leku do oczu jest ograniczone.

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.

Produkt zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Długotrwałe podawanie produktu Atrovent N z innymi lekami przeciwcholinergicznymi nie było badane. W związku z tym długotrwałe podawanie produktu Atrovent N z tymi lekami nie jest zalecane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Atrovent N 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 teratogenego 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 N 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 N. Tak jak wszystkie leki wziewne Atrovent N 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 nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niebyt 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 N jest produktem leczniczym zawierającym czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznych (parasympatykolitycznych). Z badań przedklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholiny, neuroprzebieżnik uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwocholinergiczne zapobiegają zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia Ca^{++} . Efekt działania acetylocholiny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli osiągany jest za pośrednictwem układu drugiego przekąźnika, który składa się z trójfosforanu inozytolu (IP3) oraz diacyloglicerolu (DAG).

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

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

Badania kliniczne

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 (chlorofluorowęglowodór), wykazały, że obydwa produkty lecznicze są równoważne pod względem terapeutycznym.

W kontrolowanych 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. U większości pacjentów działanie utrzymywało się przez okres do 4 - 6 godzin.

W kontrolowanych 90-dniowych badaniach u pacjentów ze skurczem oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej uzyskano znaczącą poprawę czynności płuc (zwiększenie wartości FEV₁ o 15%) u 51% pacjentów. Poprawa wartości FEV₁ była odnotowana w czasie do 5 godzin po podaniu leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 krwiobiegu (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 połączoną 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 badano 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

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 podczas przechowywania

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 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 9990

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

11.09.2003 r. / 23.09.2008 r. / 10.12.2008 r. / 12.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.11.2018 r.