

6М/10.07.2001

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****ATROVENT NASAL SPRAY 0,03 %****1. Име на лекарствения продукт:****Atrovent Nasal Spray 0,03 %**

/Атровент/ назален спрей

2. Количествен и качествен състав:

Всеки милилитър съдържа: 0,31 mg (8r)-3 α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H,5 α H-tropanium bromide (\pm)-tropate monohydrate (= Ipratropium bromide) еквивалентен на 0.30 mg ipratropium bromide anhydrous

3. Лекарствена форма:

Назален спрей

4. Клинични данни:**4.1. Показания:**

Atrovent назален спрей 0,03 % е показан за симптоматично повлияване на ринорея при алергични и неалергични ринити.

4.2. Дозировка и начин на приложение:**Дозировка:**

Възрастни и деца над 12 годишна възраст: 2 впръсквания (42 μ g) на ноздра, приложени 2-3 пъти дневно.

Деца от 6 до 12 годишна възраст: 2 впръсквания (42 μ g) на ноздра, приложени 2 пъти дневно.

Оптималната дозировка варира в зависимост от индивидуалното повлияване на пациента.

Инструкции за употреба:

1. Отстранете прозрачната пластмасова капачка.
2. Назалната помпа трябва да бъде изпробвана преди първото приложение. За да я изпробвате дръжте спрея с палеца за основата и поставете показалеца и средния пръст в областта на рамото, оцветено в бяло. Убедете се, че пулверизаторът на флакона е насочен напред и е далече от очите. Натиснете силно и бързо спрея с показалеца седем пъти. Помпата вече е изпробвана и може да бъде използвана. Тя не трябва да бъде изпробвана отново, освен ако лекарството не е било използвано повече от 24 часа. Повторното изпробване на помпата само ще изразходи едно или две впръсквания.
3. Преди употреба на Atrovent назален спрей издухайте внимателно, за да изчистите ноздрите, ако е необходимо.

BPI No. 0205-03, November 30, 2000



4. Притиснете с пръст едната ноздра, за да я затворите, наклонете главата леко напред и поставете назалния край в другата ноздра.
5. Натиснете силно и бързо с палеца основата при поддържане на помпата с показалеца и средния пръст. След всяко впръскване вдишайте дълбоко и издишайте през устата.
6. След впръскване в ноздрата и отстраняване на флакона вдигнете главата назад за няколко секунди, за да се разпоstrани впръсканото лекарство и до основата на носа.
7. Повторете същата процедура, описана в точки 4-6 за същата ноздра.
8. Повторете същата процедура, описана в точки 4-7 за другата ноздра
9. Поставете отново прозрачната пластмасова капачка и защитната скоба.

В случай, че Atrovent назален спрей 0,03 % попадне в очите, незабавно измийте очите с тампон с хладка вода. Ако мундщукът се замърси, отстранете предпазната капачка. Задръжте мундщукът под течаща топла вода за няколко минути. Подсушете мундщукът, активирайте назалната помпа (точка 2), поставете отново предпазната капачка.

4.3. Противопоказания:

Atrovent назален спрей 0,03 % е противопоказан при пациенти с изявена свръхчувствителност към атропиноподобни субстанции (атропин или производните му) или към неактивните съставки на препарата.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Atrovent назален спрей 0,03 % трябва да бъде използван внимателно при пациенти, предразположени към тесноъгълна глаукома или с хиперплазия на простатата или обструкция на пикочния мехур.

Пациенти с цистична фиброза, прилагащи антихолинергични средства могат да бъдат по-предразположени към нарушения на гастроинтестиналния мотилитет.

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

Усложнения от страна на очите

При попадане в очите на аерозолен ипратропиум бромид самостоятелно или в комбинация с адренергичен β_2 -агонист са съобщени отделни случаи на усложнения (напр. мидриаза, повишено вътреочно налягане, глаукома със затворен ъгъл, болки в очите). Пациентите трябва да бъдат инструктирани за правилното приложение на Atrovent назален спрей 0,03 %. Болки в очите или дискомфорт, замъглено виждане, визуални ореоли или цветни образи заедно със зачервени очи от конюнктивална и/или корнеална конгестия могат да бъдат симптоми на остра глаукома в резултат на



затворен ъгъл (остра обструкция на вътреочния дренаж). Ако се развие някой от тези симптоми, трябва да бъде започнато лечение с капки, предизвикващи миоза и да се потърси незабавно съвет от специалист.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Няма доказателства за повишаване на назалните нежелани лекарствени реакции при едновременното използване на Atrovent назален спрей 0,03% при пациенти с целогодишен ринит и антихистамини и назални средства, премахващи отока.

Atrovent назален спрей 0,03 % се абсорбира минимално в системната циркулация. Независимо от това, съществува известен потенциал за допълнително взаимодействие с други едновременно приложени антихолинергични препарати, включително аерозоли за перорална инхалация, съдържащи ипратропиум бромид.

4.6. Бременност и кърмене:

Сигурността на Atrovent назален спрей по време на бременност не е била доказана. Когато е потвърдена бременност или е възможна такава очакваните резултати от приложението на Atrovent назален спрей, трябва да бъдат сравнени с възможния риск за плода. Проучвания при плъхове, мишки и зайци след инхалация на дози, значително по-високи от тези, препоръчвани при хора не са показали ембриотоксични и тератогенни ефекти.

Не е известно, дали ипратропиум бромид се екскретира в майчиното мляко. Въпреки, че липидонеразтворимите кватернерни катиони преминават в майчиното мляко, малко вероятно е ипратропиум бромид да достигне до детето в значително количество, особено когато се прилага интраназално. Тъй като много лекарства се екскретират в майчиното мляко, Atrovent назален спрей трябва да се прилага внимателно при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Не са известни. (Виж предозиране)

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Най-честите нежелани ефекти на Atrovent назален спрей са локални назални реакции като епистаксис, сухота в носа и назално дразнене.

При употребата на различни форми на Atrovent, включително Atrovent назален спрей 0,03 % са били наблюдавани неспецифични реакции: главоболие, нозеа и локално дразнене (усещане за парене).

Потенциалните системни нежелани ефекти на антихолинергичните препарати са сухота в устата и гърлото. При отделни пациенти във връзка с приложението на ипратропиум бромид интраназално или след перорално инхалиране са били съобщени нежелани ефекти от страна на очите, участване на сърдечната дейност и палпитации, ретенция на урината и нарушения на гастроинтестиналния мотилитет.



Могат да се наблюдават алергичен тип реакции като обриви по кожата, ангиоедема на езика, устните и лицето, уртикария, ларингоспазъм и анафилактични реакции.

4.9. Предозиране:

Не са описани симптоми, специфични за предозиране. Като се има предвид широкия терапевтичен обхват и локалното приложение на Atrovent назален спрей, не могат да се очакват сериозни антихолинергични симптоми. Могат да се наблюдават слаби системни прояви на антихолинергично действие, включително сухота в устата, нарушения в акомодацията и ускорена сърдечна дейност.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Ипратропиум бромид, кватернерен амониев дериват на атропина е антихолинергичен препарат. Ипратропиум бромид, приложен интраназално има локално парасимпатикоблокиращо действие, което намалява воднистата хиперсекреция от мукозните жлези в носа.

Проведените клинични проучвания с назално провокиране, при пациенти с целогодишен ринит (брой пациенти = 44), използващи Atrovent назален спрей, показаха дозо-зависимо повишаване на инхибирането на метахолин-индуцираната назална секреция, с начало на действие около 15 минути. Продължителността на действие на Atrovent назален спрей, беше също дозо-зависимо.

Проведените контролирани клинични проучвания, показаха, че интраназалният ипратропиум бромид е ефективен при контролиране тежестта и продължителността на ринореята при пациенти с алергичен и неалергичен целогодишен ринит.

Две контролирани клинични изпитвания с препарата, приложен 2 пъти дневно при възрастни и деца, страдащи от алергичен и неалергичен целогодишен ринит, показаха, че Atrovent назален спрей 0,03%, (42 mcg на ноздра) е по-ефективен при лечение на неалергичен, отколкото при алергичен ринит.

Приложението на ипратропиум бромид чрез назален аерозол не е причинило промени в усещането за мирис, в назалния мукоцилиарен транспорт, в честотата на цилиарните удари или в капацитета на носа, свързан със състоянието на въздуха.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Ипратропиум бромид е кватернерен амин, който се абсорбира бързо от назалната мукоза, но в ниска степен. При здрави доброволци, при пациенти с експериментално индуцирана хрема или пациенти с целогодишен ринит се абсорбира по-малко от 10% от назално приложената доза (еднократно или многократно приложение), оценено според бъбречната екскреция на



ипратропиум бромид за 24 часа. Тази стойност кореспондира на системна бионаличност по-малко от 20% (7 – 18 %).

Системната абсорбция на ипратропиум бромид при възпалена назална мукоза, предизвикана с експериментално индуцирана хрема, не се променя. След еднократно приложение или QID дозиране, 6-8 % ипратропиум бромид се екскретира в непроменен вид, както при здрави, така и при инфектирани доброволци. След продължително приемане от пациенти с ринит, количеството на непроменения ипратропиум бромид, екскретиран в урината след 24-часов период при steady state е бил 4-6 % от дозата.

Кинетичните параметри, описващи диспозицията на ипратропиум бромид бяха изчислени посредством плазмените концентрации след i.v. приложение.

Отбелязано е бързо двуфазно намаление на нивото в плазмата. Обемът на разпределение (V_z) е 338 l (4,6 l/kg). Ипратропиум йонът не преминава през кръвно-мозъчната бариера поради кватернерната аминна структура на молекулата.

Полу – животът на терминалната елиминационна фаза е около 1,6 часа.

Тоталният клирънс на активната съставка 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 клирънса е бъбречен (0,9 l/min). (След орално дозиране, по-малко от 1% от дозата е с бъбречна екскреция, което е индикация за незначителна абсорбция на ипратропиум бромид от стомашно-чревния тракт.)

При проведени проучвания за екскреционния баланс, определен с методика на радио-белязване, след i.v. приложение се екскретират по-малко от 10% (вкл. активно вещество и метаболити), като екскрецията става по жлъчно-фекален път. Основната екскреция се осъществява през бъбреците.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Токсикология

Острата токсичност е била 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 била 199 mg/kg. При плъхове не бе отчетена смъртност, след приложение на максимално поносимата доза (0,05 mg/kg през 4 часа или 160 впръсквания ATROVENT, 0,02 mg/впръскване).



Пероралната и интравенозна LD₅₀ варираха съответно от 17,5 mg/kg при кучета (i.v.) 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 били проведени при плъхове, зайци, кучета и резус-маймуни.

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

Не бяха открити доказателства, че ATROVENT nasal spray solution, предизвиква какъвто и да е неблагоприятен локален отговор в носните конхи, нито в други тъкани на респираторния тракт.

При инхалационни изпитвания до 6 месеца при плъхове, кучета и резус-маймуни, нивото, при което не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) е било съответно 0,38 mg/kg/ден, 0,18 mg/kg/ден и 0,8 mg/kg/ден. Хистопатологично, не бяха наблюдавани лезии на бронхо-пулмонаранат система, предизвикани от действието на активната съставка. При плъхове след 18-месечно приложение пероралния NOAEL е бил 0,5 mg/kg/ден.

Проведени бяха проучвания при плъхове и кучета за период от 3 месеца, изследващи токсичността с повтарящи инхалационни дози. Проучванията изследваха нова форма на препарата (съдържаща алтернативен пропелант HFA 134a и прахообразна лактозна форма). Резултатите не показаха увеличен/допълнителен профил на токсичност на ATROVENT.

При инхалационно приложение на воден разтвор на ATROVENT (0,05 mg/kg) върху плъхове, беше установена добра ликална поносимост. ATROVENT показва добра локална поносимост при проведените продължителни проучвания за дозова токсичност.

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

Ин витро мутагенността върху бактерия (Ames test) не е показала 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 са показали повишаване на честотата на хромозомните аберации.

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

BPI No. 0205-03, November 30, 2000



Изпитвания за откриване на възможно влияние на Atrovent върху фертилността, ембриофетотоксичността и пери/постнаталното развитие са били 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, за които е доказано, че са токсични за майката, и до известна степен ембриофетотоксични, в дози многократно надвишаващи терапевтична доза за човек, не са индуцирали малформации в поколението.

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

6. Фармацевтични данни:

6.1 Списък на помощните вещества /100 ml:

Benzalkonium chloride	0,0250 g
Disodium edetate	0,0500 g
Sodium chloride	0,8800 g
Water purified	99,3137 g

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

2,5 години от датата на производство.

6.4. Специални условия за съхранение:

Не са известни.

6.5 Данни за опаковката:

Съклен флакон (стъкло тип I) 15 ml или 30 ml, с ръчно активираща се мерителна помпа + назален адаптор.

6.6. Препоръки при употреба:

Вж. т. 4.2.

7. Име и адрес на производителя:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

8. Първа регистрация на лекарствения продукт:

Nr. 970 0292/15.05.1997г

9. Последна редакция:

Ноември, 2000г.

BPI No. 0205-03, November 30, 2000

