

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 4294/15.10.03	
QM/10.07.01	<i>[Signature]</i>

# ATROVENT

суспензия под налягане за инхалиране, предварително  
дозирана

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



**1. Име на лекарствения продукт:**

**ATROVENT® 20 mcg/dose**

/Атровент/

**2. Състав:**

1 доза (едно впръскване) съдържа 21 µg (8г)-3α-хидрокси-8-изопропил-1αН, 5αН-тропан бромид (±)-тропат монохидрат (= ипратропиум бромид), отговарящ на 20 µg Ipratropium bromide (безводен).

**3. Лекарствена форма:**

Суспензия под налягане за инхалиране, предварително дозирана (15 ml 300 дози)

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

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

Атровент е показан съвместно с инхалаторни бета<sub>2</sub>-агонисти и за лечение на остър бронхоспазъм в резултат на хронична обструктивна белодробна болест, хроничен бронхит или астма.

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

Дозата трябва да бъде адаптирана към индивидуалните изисквания 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 подобрене или ако в резултат на терапията се влошава състоянието на пациента, се препоръчва преглед от лекар за определяне на нов план на лечение. 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 малко и Атровент суспензия за инхалиране трябва да се използва само по лекарско предписание и под наблюдение на възрастен.

**Приложение:**

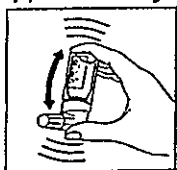
Правилното приложение на суспензията за инхалиране е съществена предпоставка за успешна терапия.



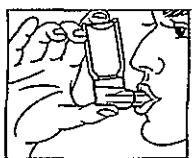
Преди употреба контейнерът, съдържащ суспензия за инхалиране, трябва да се разклати 1 или 2 пъти и да се отстрани предпазната капачка.

Преди всяко използване е необходимо да се спазват следните правила:

1. Отстранете предпазната капачка.
2. Преди всяка употреба контейнерът се разклаща (Фиг. 1)



Фиг. 1



Фиг. 2

3. Издишайте дълбоко.
4. Дръжте контейнерът така, както е показано на Фиг. 2 и обхванете плътно мундщука с устни. Стрелката и основата на контейнера трябва да сочат нагоре.
5. Вдишайте, колкото е възможно по-дълбоко, натискайки леко основата на контейнера, при което се освобождава една доза от препарата. Задръжте дишането за няколко секунди, след което отстранете мундщука от устата и издишайте.
6. След използване поставете отново предпазната капачка.

Контейнерът е под налягане и не трябва да бъде отварян със сила или излаган на температури надвишаващи 50°C. Тъй като контейнерът не е прозрачен и е невъзможно да се отчете дали има съдържание, което да бъде използвано, разклащането на контейнера ще покаже дали в него е останала течност.

#### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:**

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

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 почистван в топла вода.

#### **4.3. Противопоказания:**

Атровент суспензия за инхалиране е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към соев лецитин или подобни хранителни продукти като соеви зърна и фъстъци. При такива пациенти могат да бъдат използвани други форми на Атровент (инхалационни разтвори, инхалери).

Атровент не трябва да се приема от пациенти с известна свръхчувствителност към атропин или негови деривати или към други съставки на препарата.



#### **4.4. Предпазни мерки и специални предупреждения за употреба:**

Атровент трябва да бъде използван внимателно при пациенти, предразположени към тесногълна глаукома, хиперплазия на простатата или обструкция на пикочните пътища.

Пациенти с цистична фиброза в по-голяма степен са предразположени към нарушения на гастро-интестиналния мотилитет.

След приложение на Атровент суспензия 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 суспензия от ипратропиум бромид, приложен самостоятелно или в комбинация с адренергичен бета<sub>2</sub>-агонист. Тези пациенти трябва да бъдат инструктирани за правилното приложение на Атровент суспензия 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 миотични капки и незабавно да се потърси консултация с лекар специалист.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Бета-адренергични средства и ксантинови препарати могат взаимно да засилят бронходилататорния ефект.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Сигурността на Atrovent по време на бременност не е била доказана. Когато е потвърдена бременност или е възможна такава очакваните резултати от приложението на Atrovent, трябва да бъдат сравнени с възможния риск за плода. Проучвания 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 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:**

При клинични изпитвания най-честите нереспираторни нежелани лекарствени реакции са били главоболие, гадене и сухота в устата.

Поради слабата чревна абсорбция на Атровент, нежеланите лекарствени реакции на антихолинергичните препарати като тахикардия и палпитации, нарушения на акомодацията, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет и уринарна ретенция са редки и обратими. При пациенти със съществуваща обструкция на пикочните пътища може да бъде повишен рискът от задръжка на урина.

Съобщени са нежелани лекарствени реакции от страна на очите (виж Специални противопоказания).

Както при друга инхалационна терапия, включваща бронходилататори, са били наблюдавани кашлица, локално дразнене и по-рядко бронхоконстрикция, предизвикана при инхалацията.

Съобщени са алергични реакции като: кожни обриви, ангиоедем на езика, устните и лицето, уртикария (включително гигантска уртикария), ларингоспазъм и анафилактични реакции. Много от тези пациенти са имали в анамнезата данни за алергия към други лекарства и/или храни, включително соеви зърна (виж Противопоказания).

#### **4.9. Предозиране:**

Не са наблюдавани специфични за предозирането симптоми. Имайки предвид голямата терапевтична ширина и локалното приложение на Атровент суспензия 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 учестяване на сърдечната дейност.

### **5. Фармакологични данни:**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

Атровент 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 ацетилхолин - трансмитерният агент, освободен от вагусовия нерв. Антихолинергичите предотвратяват повишаването на интрацелуларната концентрация на cGMP, предизвикана от взаимодействие на ацетилхолина с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура.

Бронходилатацията след инхалация на Атровент е индуцирана от локална лекарствена концентрация, достатъчна за антихолинергична ефикасност в бронхиалната гладка мускулатура. Ефектът не се дължи на системна лекарствена концентрация.

При контролирани 90-дневни изпитвания при пациенти с бронхоспазъм, свързан с хронична обструктивна белодробна болест (хроничен бронхит и емфизем), в рамките на 15 мин. се наблюдават значими подобрения на белодробната функция ( $FEV_1$  и  $FEF_{25-75\%}$  се повишават с 15% или повече)



се наблюдават в рамките на 15 мин. Пик се достига за 1-2 часа и при повечето от пациентите действието продължава до 6 часа.

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

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства:

Терапевтичният ефект на Атровент се индуцира от локалното действие на въздушния поток при инхалация. Поради тази причина, проследяването на бронходилатацията и системната фармакокинетика не са паралелни.

След инхалиране на определената доза, в зависимост от формата и начина на инхалиране, в белите дробове се депозират 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 ипратропиум бромид, бионаличността на погълнатата доза се изчислява само на около 2% от дозата. Тази дозова фракция не допринася съществено за плазмената концентрация на активното вещество.

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

Според данните от бъбречната екскреция (0-24 часа), тоталната системна бионаличност (от пулмоналната и гастро-интестинална част) на инхалираната доза ипратропиум бромид се оценява на 7 – 28%. Приема се, че този интервал е валиден при инхалация от дозиран аерозол.

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, 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 LD<sub>50</sub> 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.

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.

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.



При инхалационно приложение на воден разтвор на ATROVENT (0,05 mg/kg, при продължителност на приложението 4 часа) върху плъхове, беше установена добра локална поносимост (еднократно приложение). 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 са били наблюдавани туморогенни или карциногенни ефекти.

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. Помощни вещества на 100 g:**

Soya lecithin	0,1000 g
Freon 11	1,9500 g
Freon 11/12/114 consisting of	
Freon 11	22,5219 g
Freon 12	52,8776 g
Freon 114	22,5219 g

### **6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност:**

Срокът на годност на Атровент суспензия за инхалиране е:  
48 месеца

### **6.4. Специални условия за съхранение:**

Да се съхранява на сигурно място извън достъпа на деца!

### **6.5. Данни за опаковката:**

BPI No. 0019-03, November 30, 2000





Алуминиев контейнер с мундщук  
15 ml 300 впръсквания

**6.6. Инструкции за употреба:**  
Виж т. 4.2.

**6.7. Име и адрес на производителя:**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

**7. Първа регистрация на лекарствения продукт:**  
№ 2000 290/08.06.2000г.

**8. Последна редакция**  
ноември, 2000 г.

