

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atrovent N 20 µg
inhalačný roztok v tlakovom obale
ipratrópium-bromid

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 odmerná dávka (vstrek) obsahuje 21 mikrogramov ipratrópium-bromidu
(čo zodpovedá 20 mikrogramom bezvodého ipratrópium-bromidu)

Pomocná látka so známym účinkom: tento liek obsahuje asi 8 mg alkoholu (etanolu) v každej odmernej dávke (vstrek).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atrovent N 20 µg je indikovaný ako bronchodilatátor pri udržiavacej liečbe bronchospazmov spojených s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, vrátane chronickej bronchitídy, emfyzému a astmy.

Atrovent N 20 µg je indikovaný dospelým a deťom starším ako 6 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie musí byť upravené podľa individuálnych potrieb a počas liečby má byť pacient pod dohľadom lekára. Odporúča sa neprekračovať odporúčanú dennú dávku ani pri akútnej ani pri udržiavacej liečbe.

Ak liečba neprinesie významné zlepšenie alebo ak sa stav pacienta zhorší, pre nový liečebný postup je potrebné odporúčanie lekára. Pacienta treba poučiť, že v prípade akútnej alebo rýchlo sa zhoršujúceho dyspnoe sa má ihneď poradiť s lekárom.

Odporúča sa nasledovné dávkovanie:

Udržiavacia liečba

Dospelí a deti od 6 rokov:

2 odmerné dávky (vstreky) 4-krát denne

Pokiaľ potreba zvyšovania dávky naznačuje, že môžu byť nutné dodatočné terapeutické postupy, celková denná dávka 12 inhalácií sa vo všeobecnosti nemá prekročiť.

Pri akútnych exacerbáciách chronickej obštrukčnej choroby pľúc môže byť indikovaná liečba Atroventom N 20 µg inhalačný roztok.

Z dôvodu nedostatočných informácií u detí sa má Atrovent N 20 µg používať len na odporúčanie lekára a pod dohľadom dospelého.

Spôsob podávania

Návod na použitie

Na zabezpečenie správneho podávania si dôkladne prečítajte návod na použitie.

Správne používanie je základom úspešnej liečby.

Pred prvým použitím: pred použitím inhalátora 2-krát stlačte ventil.

Pred každým použitím treba dodržať tieto pravidlá:

1. Dajte dolu ochranné viečko
2. Zhlboka vydýchajte.
3. Držte nádobku tak, ako ukazuje obr. 1, a perami zovrite náustok. Dno nádobky a šípka smerujú nahor.

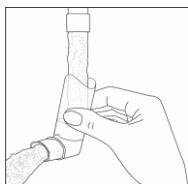


(obr.1)

4. Čo najhlbšie pomaly vdýchajte a súbežne silno stlačte dno nádobky, čím sa uvoľní jedna odmeraná dávka. Zadržte dych na niekoľko sekúnd, potom vyberte náustok z úst a vydýchajte.
Rovnako sa má postupovať pri druhej inhalácii.
5. Po použití nasadte späť ochranné viečko.
6. Ak sa inhalátor nepoužíval 3 dni, ventil sa musí jedenkrát stlačiť.

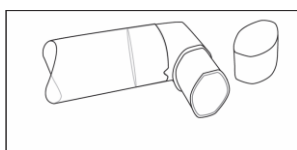
Nádobka nie je priehľadná. Preto nie je možné vidieť, kedy je prázdna. Inhalátor poskytuje **200** vstrekov. Keď ste použili uvedený počet dávok (čo je zvyčajne po 3 týždňoch, ak ste dodržali odporúčané dávkovanie), môže sa zdať, že tlaková nádobka obsahuje ešte malé množstvo tekutiny. Treba však použiť nový inhalátor, aby ste si boli istý, že dostanete správne množstvo vášho lieku pri každom vstreku.

Náustok čistite najmenej jedenkrát týždenne. Je dôležité udržiavať náustok inhalátora v čistote, aby sa predišlo hromadeniu liečiva a upchaniu spreja. Pri čistení najprv odstráňte ochranné viečko a nádobku z náustka. Premývajte náustok teplou vodou pokiaľ sú viditeľné usadeniny liečiva a/alebo nečistoty.



(obr. 2)

Po čistení náustok vytraste a nechajte ho voľne uschnúť **bez** použitia akéhokoľvek ohrievača. Keď je náustok suchý, vráťte späť nádobku a kryt.



(obr.3)

Upozornenie:

Plastikový náustok je špeciálne vyvinutý na používanie Atroventu N 20 µg, aby ste vždy dostali správne množstvo lieku. Náustok sa nesmie nikdy použiť s iným odmerným aerosólom a ani Atrovent N 20 µg sa nesmie použiť s iným náustkom, len s tým, ktorý je pribalovaný k lieku.

Tlaková nádoba je pod tlakom a nesmie byť otváraná silou alebo vystavovaná teplotám nad 50 °C.

4.3 Kontraindikácie

Atrovent N 20 µg je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na atropín a jeho deriváty (účinná látka ipratrópium-bromid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

Bezprostredne po podaní Atroventu N 20 µg sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie, čo demonštroval zriedkavý výskyt vyrážky, žihľavky, angioedému, orofaryngeálneho edému, bronchospazmu a anafylaxie.

Paradoxný bronchospazmus

Tak ako iné inhalačné lieky, aj Atrovent N 20 µg môže mať za následok paradoxný bronchospazmus, ktorý môže byť život ohrozujúci. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, liečbu Atroventom N 20 µg treba okamžite ukončiť a nahradiť alternatívnou terapiou.

Očné komplikácie

Atrovent N 20 µg sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s predispozíciou na glaukóm so zatvoreným uhlom.

Keď sa aerosólový ipratrópium-bromidu buď samostatne alebo v kombinácii s adrenergným beta₂-agonistom dostal do očí, vyskytlo sa niekoľko prípadov očných komplikácií (t. j. mydriáza, zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm so zatvoreným uhlom, bolesť oka).

Bolesť oka alebo zlý pocit v oku, neostré videnie, kruhy alebo farebné obrazce spolu s červenými očami, zapríčinenými prekrvením spojoviek a rohoviek, môžu byť príznakom akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom. Ak sa vyskytne akákoľvek kombinácia týchto príznakov, je potrebné začať liečbu miotickými očnými instiláciami a ihneď vyhľadať odbornú pomoc.

Pacienti musia byť poučení o správnom podávaní Atroventu N 20 µg.

Je potrebná opatrnosť, aby sa aerosól nedostal do očí.

Pretože sa inhalačný roztok v tlakovom obale podáva pomocou náustka a ovláda manuálne, riziko vniknutia aerosólu do očí je obmedzené.

Účinok na obličky a močové cesty

Atrovent N 20 µg sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s už existujúcou obštrukciou močových ciest (napr. s hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou krčka močového mechúra).

Poruchy gastrointestinálnej motility

Pacienti s cystickou fibrózou môžu byť náchylnejší na poruchy gastrointestinálnej motility.

Etanol

Tento liek obsahuje asi 8 mg alkoholu (etanolu) v každej odmernej dávke (vstrek).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné chronické podávanie Atroventu N s inými anticholinergikami sa neskúmalo. Preto sa neodporúča súbežné chronické podávanie Atroventu N s inými anticholinergikami.

Beta-adrenergiká a xantínové deriváty môžu zosilniť bronchodilatačný účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť Atroventu N 20 µg počas gravidity nebola u ľudí stanovená. Musí sa zväžiť prínos používania Atroventu N 20 µg počas potvrdenej gravidity alebo pri podozrení na graviditu voči možným rizikám pre plod. Predklinické štúdie nepreukázali embryotoxický alebo teratogénny účinok po inhalačnej alebo intranazálnej aplikácii, ani pri dávkovaní vyššom ako odporúčanom u ľudí.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ipratrópium-bromid vylučuje do materského mlieka. Je však nepravdepodobné, že sa ipratrópium-bromid dostane k dieťaťu v účinnom množstve, najmä keď sa podáva inhalačne. Avšak Atrovent N 20 µg sa dojčiacim ženám má podávať opatrne.

Fertilita

Nie sú dostupné klinické údaje o vplyve ipratrópium-bromidu na fertilitu. Predklinické štúdie vykonané s ipratrópium-bromidom nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť Toxikológia).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie vplyvu Atroventu N 20 µg na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť, že počas liečby Atroventom N 20 µg môžu pociťovať nežiaduce

účinky, ako sú závrat, poruchy akomodácie, mydriáza a neostré videnie. Preto je pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov potrebná zvýšená opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Mnohé z uvedených nežiaducich účinkov možno pripísať anticholinergným vlastnostiam Atroventu N 20 µg. Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, aj pri liečbe Atroventom N 20 µg môže dôjsť k príznakom lokálneho podráždenia.

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce účinky, hlásené v klinických štúdiách, boli bolesť hlavy, podráždenie hrdla, kašeľ, sucho v ústach, poruchy gastrointestinálnej motility (vrátane zápchy, hnačky a vracania), nauzea a závrat.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené počas používania Atroventu N 20 µg v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

MedDRA systém triedy orgánových systémov	Atrovent N nežiaduce reakcie	Frekvencie nežiaducich reakcií
Poruchy imunitného systému	hypersenzitívia anafylaktické reakcie	menej časté menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy závrat	časté časté
Poruchy oka	zastreté videnie mydriáza zvýšenie vnútroočného tlaku glaukóm bolesť očí videnie kruhov okolo svetelných zdrojov hyperémia spojoviek edém rohovky poruchy akomodácie	menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie supraventrikulárna tachykardia atriálna fibrilácia zrýchlenie srdcového rytmu	menej časté menej časté zriedkavé zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	podráždenie hrtana kašeľ bronchospazmus paradoxný bronchospazmus laryngospazmus edém hltana sucho v hrdle	časté časté menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté

Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach nauzea porucha gastrointestinálnej motility hnačka zápcha vracanie stomatitída opuch v ústach	časté časté časté menej časté menej časté menej časté menej časté menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka svrbenie angioedém žihľavka	menej časté menej časté menej časté zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	retencia moču	menej časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli zaznamenané žiadne príznaky špecifické pre predávkovanie. S ohľadom na široké terapeutické použitie a lokálne podávanie Atroventu N 20 µg, sa neočakávajú žiadne závažné anticholinergické príznaky. Môžu sa objaviť menšie systematické manifestácie anticholinergického účinku, vrátane sucha v ústach, poruchy akomodácie a zrýchlenia srdcového rytmu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatiká, anticholinergiká, ATC kód: R03BB01

Ipratropium-bromid, liečivo lieku Atrovent N 20 µg, je kvartérna amóniová zlúčenina s anticholinergickými (parasymptolytickými) vlastnosťami. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že inhibuje vagom sprostredkované reflexy antagonizovaním účinku acetylcholínu, neurotransmitera uvoľňovaného z nervus vagus. Anticholinergiká zabraňujú zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie Ca⁺⁺, spôsobenej interakciou acetylcholínu s muskarínovým receptorom na bronchiálnom hladkom svalstve. Uvoľnenie Ca⁺⁺ je sprostredkované systémom druhého posla, pozostávajúceho z IP3 (inozitoltrifosfát) a DAG (diacylglycerol).

Bronchodilatácia nasledujúca po inhalácii Atroventu N 20 µg (ipratropium-bromid) je primárne lokálna a miestne špecifická pre pľúca a nie je systémová.

Predklinické a klinické dôkazy nenaznačujú žiadny škodlivý účinok Atroventu N 20 µg (ipratropium-bromidu) na sekréciu dýchacích ciest, mukociliárny klírens alebo výmenu plynov.

Klinické skúšania

Pri klinických skúšaníach trvajúcich až tri mesiace zahŕňajúcich dospelých pacientov s astmou a CHOCHP a astmatické deti, u ktorých boli porovnávané zloženia s HFA, resp. s CFC, sa zistilo, že obe formy sú terapeuticky ekvivalentné.

V kontrolovaných 90-dňových štúdiách u pacientov s bronchospazmom spojeným s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (chronická bronchitída a emfyzém) sa výrazné zlepšenia pľúcnych funkcií dosiahli v priebehu 15 minút, vrchol dosiahli za 1 - 2 hodiny a pretrvávali 4 - 6 hodín.

V kontrolovaných 90-dňových štúdiách u pacientov s bronchospazmom spojeným s astmou sa významné zlepšenia pľúcnych funkcií (FEV₁ zvýšenie o 15 %) dosiahli u 51 % pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Terapeutický účinok Atroventu N 20 µg sa dosahuje po lokálnom podaní v dýchacích cestách. Časový priebeh bronchodilatácie a systémovej farmakokinetiky neprebíhajú paralelne.

Po inhalácii sa zvyčajne 10 až 30 % deponuje v pľúcach, v závislosti od zloženia a spôsobu inhalácie. Najväčšia časť dávky je prehltnutá a prechádza gastrointestinálnym traktom.

Časť dávky uložená v pľúcach rýchlo dosahuje cirkuláciu (v priebehu minút).

Kumulatívna renálna exkrécia (0 – 24 hod.) materskej látky je menej ako 1 % perorálne podanej dávky a približne 3 až 13 % inhalovanej dávky. Podľa týchto údajov sa celková systémová biologická dostupnosť perorálnej a inhalovanej dávky ipratrópium-bromidu odhaduje na 2 % a 7 až 28 % v uvedenom poradí. Podľa týchto údajov neprispievajú prehltnuté množstvá ipratrópium-bromidu relevantným spôsobom k systémovej expozícii.

Distribúcia

Kinetické parametre opisujúce dispozíciu ipratrópia boli vypočítané z plazmatickej koncentrácie po *i.v.* podaní. Bol pozorovaný rýchly dvojfázový pokles plazmatických koncentrácií. Zdanlivý distribučný objem v stabilizovanom stave (V_{dss}) je približne 176 l (≈2,4 l/kg). Liečivo sa minimálne viaže na plazmatické bielkoviny (menej ako 20 %). Predklinické údaje naznačujú, že kvartérny amín ipratrópium neprechádza placentárnou ani hematoencefalickou bariérou.

Známe metabolity preukazujú len veľmi malú alebo žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom a majú sa pokladať za neúčinné.

Biotransformácia

Po intravenóznom podaní sa veľká časť, približne 60 %, metabolizuje oxidáciou v pečeni.

Známe metabolity, sú tvorené hydrolýzou, dehydratáciou alebo elimináciou hydroxymetylovej skupiny v podiele kyseliny tropovej.

Eliminácia

Polčas terminálnej fázy vylučovania je približne 1,6 hodiny.

Ipratrópium má celkový klírens 2,3 l/min a renálny klírens 0,9 l/min.

V exkrecenej rovnovážnej štúdiu bola kumulatívna renálna exkrécia (6 dní) rádioaktivity súvisiacej s liečivom (vrátane materskej zlúčeniny a všetkých metabolitov) 9,3 % po perorálnom podaní a 3,2 % po inhalácii. Celková rádioaktivita vylúčená stolicou bola 88,5 % po perorálnom podaní a 69,4 % po

inhalácii. Vylučovanie rádioaktivity súvisiacej s liečivom po intravenóznom podaní prebehlo prevažne cez obličky. Vylučovací polčas rádioaktivity súvisiacej s liečivom (materskej aj metabolitov) je 3,6 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lokálna a systémová tolerabilita ipratrópium-bromidu bola vyčerpávajúco skúmaná na viacerých živočíšnych druhoch pri rôznych spôsoboch podávania.

Toxicita jednorazovej dávky

Akútna inhalačná, perorálna a intravenózna toxicita bola vyhodnocovaná na viacerých druhoch hlodavcov a iných druhoch. Po inhalačnom podaní minimálna letálna dávka pri samčekom morčiat bola 199 mg/kg. Pri potkanoch nebola pozorovaná mortalita do najvyšších technicky možných dávok (t. j. 0,05 mg/kg po 4 hod podávania alebo 160 inhalácií ipratrópium-bromidu 0,02 mg/vstrek).

Hodnoty perorálnej LD₅₀ boli 1 585 mg/kg pri myšiach, 1 925 mg/kg pri potkanoch a 1 920 pri králikoch. Intravenózna LD₅₀ je 13,6 mg/kg pri myšiach, 15,8 mg/kg pri potkanoch a približne 18,2 mg/kg pri psoch. Klinické prejavy zahŕňali mydriázu, suchosť sliznice v ústach, dyspnoe, tras, spazmy a/alebo tachykardiu.

Toxicita opakovaných dávok

Štúdie toxicity opakovaných dávok boli vykonané na potkanoch, králikoch, psoch a makakoch. V inhalačných štúdiách v trvaní do 6 mesiacov boli na úrovni bez príznakov nežiaducich účinkov (NOAEL) dávky 0,38 mg/kg/deň pri potkanoch, 0,18 mg /kg/deň pri psoch a 0,8 mg/kg/deň pri makakoch. Pri psoch boli pozorované sucho sliznice v ústnej dutine a tachykardia. Histopatologicky neboli dokázané žiadne lézie súvisiace s liečivom v bronchopulmonálnom systéme alebo v iných orgánoch.

Pri potkanoch bola NOAEL dávka po 18 mesiacoch perorálneho podávania 0,5 mg/kg/deň.

Štúdie inhalačnej toxicity s opakovanými dávkami pri potkanoch v trvaní do 6 mesiacov a pri psoch v trvaní do 3 mesiacov s iným zložením (intranazálna forma, alternatívny propelent HFA 134a zloženie s práškom laktózy), nepreukázali žiadne dodatočné informácie o celkovom profile toxicity ipratrópium-bromidu. Intranazálne podanie do 6 mesiacov nepreukázalo žiadnu hladinu účinku pri dávke > 0,20 mg/kg/deň pri psoch a potvrdilo skoršie štúdie s intranazálnym podaním v trvaní do 13 týždňov. Štúdie toxicity s opakovanými dávkami ipratrópium-bromidu preukázali podobné toxikologické profily zloženia s HFA a zloženia s CFC.

Lokálna tolerancia

Vodný roztok ipratrópium-bromidu (0,05 mg/kg) bol lokálne lepšie tolerovaný, keď bol podávaný potkanom inhaláciou (jednorazové podanie počas 4 hodín). V štúdiách toxicity opakovaných dávok sa ipratrópium-bromid lokálne dobre znášal.

Imunogenicita

U morčiat nebola pozorovaná aktívna anafylaxia ani pasívna kožná anafylaktická reakcia.

Genotoxicita a karcinogenita

Pri *in vitro* skúške (Amesov test), ani pri *in vivo* skúške (mikronukleárny test, dominantný letálny test na myšiach, cytogenetická skúška na bunkách kostnej drene čínskych škrečkov), nebola dokázaná genotoxicita.

V dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch nebol dokázaný kancerogénny ani tumorogénny efekt.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Štúdie, skúmajúce možný vplyv ipratrópium-bromidu na plodnosť, embryo-fetotoxicitu a peri/postnatálny vývoj, boli vykonané na myšiach, potkanoch a králikoch. Vysoké hladiny perorálnych dávok, t.j. 1 000 mg/kg/deň pri potkanoch a 125 mg/kg/deň pri králikoch, boli maternotoxické u oboch druhov a embryo/fetotoxické pri potkanoch, pri ktorých došlo k zníženiu hmotnosti plodu. Neboli pozorované s liečbou spojené malformácie. Najvyššie technicky možné dávky inhalačného roztoku v tlakovom obale, 1,5 mg/kg/deň pri potkanoch a 1,8 mg/kg/deň pri králikoch, nevykazovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

1,1,1,2-tetrafluóroetán (HFA 134a)
bezvodá kyselina citrónová
bezvodý etanol
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tlakovú nádobku nevystavujte teplote nad 25 °C. Chráňte pred priamym svetlom, mrazom a teplom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tlaková nádobka s dávkovačom a náustkom, písomná informácia pre používateľa, škatuľa.

Veľkosť balenia:

10 ml (21 µg), t. j. 200 jednotlivých dávok

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0176/79-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 1979

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021