

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atrovent 0,25 mg/ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml (20 kapek) roztoku obsahuje 0,250 mg ipratropium-bromidu (ve formě monohydrátu ipratropium-bromidu 0,261 mg).

Pomocná látka se známým účinkem: jeden ml roztoku obsahuje 0,1 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování - čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Atrovent je bronchodilatační přípravek a je určen k udržovací léčbě bronchospasmu spojeného s chronickou obstrukční plicní nemocí, včetně chronické bronchitidy a emfyzému.

Atrovent se používá spolu s inhalačními beta₂ - agonisty k léčbě akutního bronchospasmu spojeného s chronickou obstrukční plicní nemocí včetně chronické bronchitidy a astmatu.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dávkování

Dávkování musí být přizpůsobeno individuální potřebě pacienta a pacient musí být během léčby sledován lékařem. Nedoporučuje se překračovat doporučenou denní dávku ani při akutním ani při chronickém podávání.

Jestliže léčba nevede k významnému zlepšení nebo pokud se stav pacienta zhoršuje, je třeba vyhledat lékařskou pomoc a změnit způsob léčby. Pacient by měl být poučen, že v případě akutní a rychle se zhoršující dyspnoe musí být okamžitě vyhledána lékařská pomoc.

Doporučeny jsou následující dávky:

(20 kapek = přibližně 1 ml, 1 kapka = 0,0125 mg ipratropium-bromidu)

Udržovací léčba:

Dospělí (včetně starších pacientů) a mladiství nad 12 let věku:

2 ml (40 kapek = 0,5 mg ipratropium-bromidu) 3 až 4x denně

Děti ve věku 6 - 12 let:

Protože jsou zkušenosti u této věkové skupiny omezené, měly by se uvedené dávky podávat pod dohledem lékaře:

1 ml (20 kapek = 0,25 mg ipratropium-bromidu) 3 až 4x denně

Děti mladší 6 let:

Protože jsou zkušenosti u této věkové skupiny omezené, měly by se uvedené dávky podávat pod dohledem lékaře:

0,4 - 1,0 ml (8 - 20 kapek = 0,1 - 0,25 mg ipratropium-bromidu) 3x až 4x denně

Akutní záchvaty:

Dospělí (včetně starších pacientů) a mladiství nad 12 let věku:

2 ml (40 kapek = 0,5 mg ipratropium-bromidu); dávku lze podávat opakovaně, dokud nedojde ke stabilizaci stavu pacienta. Časový odstup mezi dávkami určí lékař.

Děti ve věku 6 - 12 let:

Protože jsou zkušenosti u této věkové skupiny omezené, měly by se uvedené dávky podávat pod dohledem lékaře:

1 ml (20 kapek = 0,25 mg ipratropium-bromidu); lze podávat opakovaně, dokud nedojde ke stabilizaci stavu pacienta. Časový odstup mezi dávkami určí lékař.

Děti mladší 6 let:

Protože jsou zkušenosti u této věkové skupiny omezené, měly by se uvedené dávky podávat pod dohledem lékaře:

0,4 - 1,0 ml (8 - 20 kapek = 0,1 - 0,25 mg ipratropium-bromidu); lze podávat opakovaně, dokud nedojde ke stabilizaci stavu pacienta. Časový odstup mezi dávkami určí lékař.

Atrovent může být podáván v kombinaci s inhalačními beta-agonisty.

Denní dávky překračující 2 mg ipratropium-bromidu u dospělých a mladistvých starších 12 let a dávky překračující 1 mg u dětí mladších 12 let by měly být podávány pod dohledem lékaře.

Způsob podávání

Dávkování může být závislé na způsobu inhalace a kvalitě nebulizace.

Dobu inhalace lze ovlivnit objemem naředěného roztoku.

Atrovent, roztok k rozprašování, nesmí být podáván současně v jednom nebulizátoru spolu s roztoky k rozprašování, které obsahují kromoglykan sodný, protože by mohlo dojít k precipitaci.

Instrukce na ředění a přípravu tohoto léčivého přípravku před jeho použitím jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Atrovent je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na atropin, jeho deriváty (jako je léčivá látka ipratropium-bromid) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Po podání přípravku Atrovent se mohou ve vzácných případech vyskytnout okamžité reakce přecitlivělosti jako kopřivka, angioedém, kožní vyrážka, bronchospasmus, orofaryngeální edém a anafylaktická reakce.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako jiné inhalační léky může Atrovent vyvolat paradoxní bronchospasmus, který může vést až k ohrožení života. Pokud se paradoxní bronchospasmus objeví, je nutno léčbu přípravkem Atrovent okamžitě přerušit a nahradit ji léčbou jinou.

Oční komplikace

Přípravek Atrovent musí být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s dispozicí ke vzniku glaukomu s úzkým úhlem.

Při vniknutí aerosolové formy ipratropium-bromidu samotného nebo v kombinaci s beta₂-agonisty do očí jsou ojediněle zmiňovány oční komplikace (mydriáza, zvýšený nitrooční tlak, glaukom s úzkým úhlem, bolestivost očí).

Bolesti očí, oční problémy, rozostřené vidění, vizuální haló nebo duhové vidění spojené se zčervenáním očí, které je způsobeno překrvením spojivek a otokem rohovky, mohou být příznaky akutního glaukomu s úzkým úhlem. Objeví-li se jakákoliv kombinace uvedených příznaků, je nutno zahájit léčbu kapkami s miotickým účinkem a vyhledat pomoc očního lékaře.

Pacienti musí být poučeni o správné technice podávání přípravku Atrovent. Je třeba věnovat pozornost tomu, aby roztok či jeho aerosol nevníkl do oka.

Doporučuje se podávat nebulizovaný roztok prostřednictvím náustku. Pokud není náustek k dispozici a je používána nebulizační maska, musí řádně přiléhat. Pacienti s dispozicí ke vzniku glaukomu musí být zvláště upozorněni na nutnost ochrany očí.

Vliv na ledviny a močové cesty

Přípravek Atrovent je třeba podávat opatrně u pacientů s již existující obstrukcí vývodných cest močových (například při hyperplázii prostaty nebo při obstrukci v oblasti hrdla močového měchýře).

Poruchy gastrointestinální motility

Pacienti s cystickou fibrózou mohou být náchylnější k poruchám gastrointestinální motility.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg benzalkonium-chloridu v 1 ml roztoku.

Benzalkonium-chlorid může způsobit sípání nebo dýchací obtíže. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků je u pacientů s astmatem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné dlouhodobé inhalační podávání přípravku Atrovent s jinými anticholinergiky nebylo studováno. Z tohoto důvodu se současné dlouhodobé podávání přípravku Atrovent s jinými anticholinergiky léky nedoporučuje.

Beta-agonisté a xantinové deriváty mohou zvyšovat bronchodilatační účinek.

Riziko vzniku akutního glaukomu u pacientů, u nichž se již dříve vyskytl glaukom s úzkým úhlem (viz. bod 4.4), může být zvýšeno při současném podávání roztoku ipratropium-bromidu spolu s beta-agonisty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost podávání přípravku Atrovent v průběhu těhotenství nebyla stanovena. Při potvrzeném nebo předpokládaném těhotenství musí být zvážena prospěch léčby pro matku oproti případným rizikům pro nenarozené dítě. Neklinické studie neprokázaly embryotoxicitu nebo teratogenitu při inhalačním nebo nosním podávání dávek, které výrazně převyšovaly doporučené dávky pro člověka.

Kojení

Není známo, zda je ipratropium-bromid vylučován do mateřského mléka. Je ale nepravděpodobné, že by zvláště při inhalačním podání ipratropium-bromid dosáhl takové koncentrace v mateřském mléce, která by ohrožovala kojence. Při užívání přípravku kojícími matkami je třeba zvýšené opatrnosti.

Fertilita

Klinické údaje vztahující se k plodnosti nejsou pro ipratropium-bromid k dispozici. Neklinické studie prováděné s léčivou látkou ipratropium-bromid neprokázaly nežádoucí účinky na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku Atrovent na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně pacienti musí být poučeni, že se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako závrať, poruchy akomodace, mydriáza a rozostřené vidění během léčby přípravkem Atrovent. Proto je nutná při řízení auta nebo obsluze strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Mnohé z uvedených nežádoucích účinků patří k vlastnostem anticholinergik. Tak jako při každé inhalační terapii, také u přípravku Atrovent se mohou objevit příznaky lokálního podráždění.

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly bolesti hlavy, podráždění v krku, kašel, sucho v ústech, poruchy gastrointestinální motility (včetně zácpy, průjmu a zvracení), nevolnost a závrať.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během používání přípravku Atrovent v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle výskytu za použití následující MedDRA konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivita, anafylaktické reakce

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať

Poruchy oka

Méně časté: rozostřené vidění, mydriáza, zvýšení nitroočního tlaku, glaukom, bolest očí, vizuální haló, překrvení spojivek, otok rohovky

Vzácné: poruchy akomodace

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace, supraventrikulární tachykardie

Vzácné: fibrilace síní, zrychlená srdeční frekvence

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: podráždění v krku, kašel

Méně časté: bronchospasmus, paradoxní bronchospasmus, laryngospasmus, otok hltanu, sucho v krku

Gastrointestinální poruchy

Časté: sucho v ústech, nauzea, poruchy gastrointestinální motility

Méně časté: průjem, zácpa, zvracení, stomatitida, otok úst

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: vyrážka, svědění, angioedém

Vzácné: kopřivka

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Specifické příznaky předávkování nebyly popsány. Vzhledem ke značné terapeutické šíři a topickému podávání přípravku Atrovent nelze očekávat závažné anticholinergní příznaky. Mohou se objevovat mírné systémové anticholinergní účinky jako sucho v ústech, poruchy vidění (akomodace) a tachykardie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anticholinergika

ATC kód: R03BB01

Ipratropium-bromid je kvartérní amoniová sloučenina s anticholinergními (parasimpatolytickými) vlastnostmi. Z neklinických studií lze soudit, že inhibuje vagem zprostředkované reflexy tím, že antagonizuje účinek acetylcholinu - transmitteru, který je uvolňován vagovým nervem. Anticholinergní látky zabraňují zvýšení nitrobuněčné koncentrace Ca^{2+} , ke kterému dochází po interakci acetylcholinu s muskarinovým receptorem na hladké svalovině bronchů. Uvolnění Ca^{2+} je zprostředkováno sekundárním přenašečem, který se skládá z IP3 (inositol triphosphate) a DAG (diacylglycerol).

Bronchodilatace po inhalaci přípravku Atrovent je vyvolána místním (nikoli systémovým) a místně specifickým na plíce.

Neklinické a klinické studie nenaznačují škodlivý účinek přípravku Atrovent na sekreci sliznice dýchacích cest, mukociliární clearance nebo výměnu plynů.

Klinické studie

V kontrolovaných 85 - 90denních studiích zahrnujících pacienty s bronchospasmem provázejícím CHOPN (chronická bronchitida s emfyzémem) bylo prokázáno významné zlepšení plicních funkcí během 15 minut od podání. Vrcholu účinku bylo dosaženo za 1 - 2 hodiny a u většiny pacientů přetrvával až 4 - 6 hodin.

Bronchodilatační účinek přípravku Atrovent při léčbě akutního bronchospasmu provázející astma byl prokázán ve studiích s dospělými pacienty a dětmi staršími 6 let. Ve většině těchto studií byl Atrovent podáván spolu s inhalačními beta-mimetiky.

Ačkoliv jsou údaje omezené, bylo prokázáno, že Atrovent má terapeutický účinek při léčbě bronchospasmu při virové bronchiolitidě a bronchopulmonální dysplazii u kojenců a malých dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Terapeutický účinek přípravku Atrovent je dán místním působením v dýchacích cestách. Z tohoto důvodu není časový průběh bronchodilatace a systémové farmakokinetiky souběžný.

Po inhalaci se v plicích obvykle ukládá 10 - 30 % inhalované dávky přípravku v závislosti na jeho

formě a inhalační technice. Větší část dávky je spolknuta a dostává se do gastrointestinálního traktu.

Část dávky, která se ukládá v plicích, se dostává rychle do oběhu (během minut).

Kumulativní renální exkrece (0-24 hod) ipratropia (jako mateřské sloučeniny) je přibližně 46 % intravenózně podané dávky, což je pod 1 % perorálně podané dávky a přibližně 3 - 13 % inhalované dávky. Na základě těchto údajů je celková systémová biologická dostupnost ipratropium-bromidu po perorálních dávkách odhadována na 2 % a 7 - 28 % po inhalovaných dávkách. Pokud toto vezmeme v úvahu, spolknutá část dávky ipratropium-bromidu k systémové expozici významně nepřispívá.

Distribuce

Kinetické parametry popisující dispozice ipratropium-bromidu byly vypočítány z plazmatických koncentrací po intravenózním podání.

Byl pozorován rychlý dvoufázový pokles koncentrací v plazmě. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{dss}) je přibližně 176 litrů (~2,4 litru/kg). Léčivá látka se minimálně (méně než 20 %) váže na plazmatické proteiny. V neklinických studiích se zjistilo, že kvartérní amoniová sůl ipratropia neproniká hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Po nitrožilním podání se přibližně 60 % dávky metabolizuje, pravděpodobně z větší části oxidací v játrech.

Afinita hlavních metabolitů na muskarinový receptor je zanedbatelná, a proto jsou považovány za neúčinné.

Znamé metabolity vznikají hydrolýzou, dehydratací nebo eliminací hydroxymethylové skupiny kyseliny tropové.

Eliminace

Poločas terminální eliminační fáze je přibližně 1,6 hodiny. Celková clearance je přibližně 2,3 l/min a renální clearance 0,9 l/min.

V bilanční studii exkrece tvořilo kumulativní renální vylučování (za 6 dní) radioaktivně značené látky (včetně mateřské sloučeniny a všech metabolitů) 72,1% po intravenózním podání, 9,3 % po perorálním podání a 3,2 % po inhalačním podání. Celkové množství radioaktivně značeného přípravku vyloučeného stolicí bylo 6,3% po intravenózním podání, 88,5 % po perorálním podání a 69,4 % po inhalačním podání.

Radioaktivně značený ipratropium-bromid je po intravenózním podání vylučován především ledvinami. Poločas eliminace radioaktivně značeného přípravku (mateřské sloučeniny a všech jejích metabolitů) je 3,6 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lokální a systémová snášenlivost ipratropium-bromidu byla komplexně zkoumána u několika druhů zvířat pomocí různých cest podání.

Toxicita po jedné dávce

Studie akutní toxicity po inhalačním, perorálním a intravenózním podání byly prováděny na různých druzích laboratorních zvířat (hlodavci i jiná zvířata).

Po inhalačním podání byla zjištěna minimální letální dávka pro samce morčat 199 mg/kg.

U potkanů nebyla zaznamenána žádná mortalita ani při podávání nejvyšších technicky aplikovatelných dávek (např. 0,05 mg/kg po 4 hodinách podávání nebo 160 vstříků ipratropium-bromidu (0,02 mg/vstřík).

Hodnoty LD₅₀ po perorálním podání u myši, potkanů a králíků byly 1585, 1925 a 1920 mg/kg.

Hodnoty LD₅₀ po intravenózním podání u myši, potkanů a psů byly 13,6, 15,8 a přibližně 18,2 mg/kg.

Klinické příznaky zahrnovaly mydriázu, suchost ústní sliznice, dušnost, třes, křeče a/nebo tachykardii.

Toxicita po opakované dávce

Studie toxicity po opakovaném podávání byly prováděny u potkanů, králíků, psů a opic druhu makak

rhesus.

Při inhalační aplikaci v průběhu 6 měsíců byla stanovena hladina bez nežádoucích účinků (no observed adverse effect level=NOAEL) v dávce 0,38 mg/kg/den u potkanů, 0,18 mg/kg/den u psů a 0,8 mg/kg/den u opic makak rhesus.

U psů byla zaznamenána suchost ústní sliznice a tachykardie. V bronchopulmonálním systému ani v jiných orgánech nebyly shledány histopatologické změny související s podáváním přípravku.

U potkanů byla hladina bez nežádoucích účinků stanovena po 18 měsících perorálního podávání na 0,5 mg/kg/den.

Studie toxicity po opakovaném podávání inhalačních dávek u potkanů po dobu až 6 měsíců a psů po dobu až 3 měsíců s jinými formami přípravku (intranazální forma s alternativním hnacím plynem HFA 134a a s laktózovým práškem) nezaznamenaly žádné další informace o obecném profilu toxicity ipratropium-bromidu.

Intranazální podávání po dobu až 6 měsíců stanovilo úroveň dávky bez účinků (NOAEL)

> 0,20 mg/kg/den u psů a potvrdilo výsledky dřívějších studií s podáváním po dobu až 13 týdnů.

Lokální tolerance

Vodný roztok ipratropium-bromidu podávaný inhalačně v jednotlivé dávce (0,05 mg/kg – doba podávání více než 4 hodiny) byl potkany lokálně dobře snášen. Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byl ipratropium-bromid lokálně dobře snášen.

Imunogenicitá

U morčat nebyla zjištěna akutní anafylaktická ani opožděné anafylaktické kožní reakce.

Genotoxicita a kancerogenita

Genotoxicita nebyla zjištěna ani *in vitro* v Amesově testu, ani v testech *in vivo* (mikronukleární test, dominantní letální test u myší, cytogenetický test na buňkách kostní dřeně čínského křečka).

V dlouhodobých studiích na myších a potkanech nebyly nalezeny tumorogenní nebo kancerogenní účinky.

Reprodukční a vývojová toxicita

Embryotoxická ipratropium-bromidu, vliv na fertilitu, peri- a postnatální vývoj byly studovány u myší, potkanů a králíků. Vysoké použité perorální dávky (tj. 1000 mg/kg/den u potkanů a 125 mg/kg/den u králíků) byly toxické pro matky u obou druhů a embryo a fetotoxické u potkanů, kde byla nižší hmotnost plodu. Malformace související s podáním látky nebyla zjištěna. Nejvyšší technicky aplikovatelná inhalační dávka aerosolu 1,5 mg/kg/den u potkanů a 1,8 mg/kg/den u králíků nevyvolala žádný nežádoucí účinek na reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid, dihydrát dinatrium-edetátu, chlorid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková (ad pH 3,4) a čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla s PE kapátkem a šroubovacím uzávěrem z plastické hmoty, krabička.
Velikost balení: 20 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučenou dávku je nutno naředit fyziologickým roztokem do konečného objemu 3 - 4 ml, poté nebulizovat a inhalovat až do spotřebování. Roztok musí být vždy čerstvě připraven před každým podáním; nespotřebované zbytky roztoku je nutno znehodnotit.

Atrovent, roztok k rozprašování, je možno podávat prostřednictvím řady běžně dostupných nebulizačních zařízení. Pokud je k dispozici rozvod kyslíku, je nejvhodnější roztok podávat při průtoku kyslíku 6 – 8 litrů za minutu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/821/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 10. 1995/ 23. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 5. 2024