

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atrodil, 20 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka inhalacyjna zawiera 21 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol bezwodny 8,42 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

Atrodil jest wskazany jako produkt 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 należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. W trakcie leczenia pacjenci powinni być pod opieką lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dobowej dawki podczas leczenia zarówno ostrych stanów, jak i w leczeniu podtrzymującym.

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).

Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, 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, Atrodil aerozol inhalacyjny, roztwór powinien być stosowany tylko po przepisaniu produktu przez lekarza i pod kontrolą osoby dorosłej.

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

Właściwe stosowanie ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii.

Sprawdzanie inhalatora

- 1) Przed użyciem inhalator należy wstrząsnąć. Nie wstrząsać zbyt energicznie.
- 2) Jeżeli inhalator jest nowy lub nie był używany przez okres przynajmniej trzech dni, należy wstrząsnąć inhalatorem, a następnie uwolnić **dwie** dawki w powietrze w celu sprawdzenia poprawności działania.

Instrukcja stosowania

1. Zdjąć nasadkę ochronną z ustnika, patrz rysunek 1.

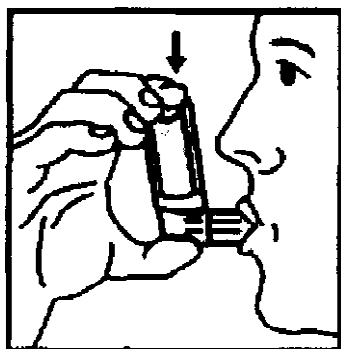


Rysunek 1

2. Wstrząsnąć inhalatorem.
3. Trzymając inhalator, wykonać głęboki wydech,

a następnie natychmiast...

4. Umieścić ustnik w ustach przytrzymując go wargami. Po rozpoczęciu wolnego, głębokiego wdechu przez usta, nacisnąć mocno pojemnik z aerozolem w sposób przedstawiony poniżej, tak aby uwolnić dawkę leku Atrodil. Następnie kontynuować wdech. Patrz rysunek 2.



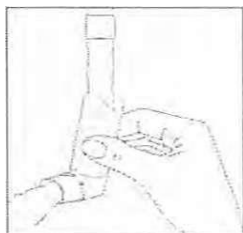
Rysunek 2

5. Wstrzymać oddech na kilka sekund, lub tak długo jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, a następnie wyjąć ustnik z ust i wykonać wydech.
6. Jeżeli pacjent ma przyjąć więcej niż jedną dawkę, należy odczekać co najmniej jedną minutę, a następnie ponownie wstrząsnąć inhalator i powtórzyć czynności 3, 4 i 5.
7. Po użyciu założyć ponownie nasadkę ochronną na ustnik.

Pojemnik nie jest przezroczysty. Dlatego nie można zobaczyć, czy już jest pusty. Inhalator zawiera 200 dawek. 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.

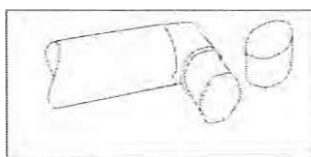
Czyszczenie inhalatora

Ustnik inhalatora należy myć przynajmniej raz w tygodniu. Ważne jest utrzymywanie 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 nasadkę ochronną i usunąć pojemnik z lekiem z inhalatora. Przepłukiwać ustnik inhalatora ciepłą wodą aż do momentu usunięcia wszystkich widocznych zanieczyszczeń - patrz rysunek 3.



Rysunek 3

Po umyciu wytrząsnąć wodę i pozostawić ustnik na powietrzu do wyschnięcia. **Nie używać** jakichkolwiek urządzeń suszących. Kiedy ustnik inhalatora jest suchy, należy z powrotem umieścić w inhalatorze pojemnik z lekiem i nasadkę ochronną, patrz rysunek 4.



Rysunek 4

UWAGA:

Plastikowy ustnik zaprojektowano specjalnie do użytku z aerozolem inhalacyjnym Atrodil, by zapewnić dostarczanie każdorazowo odpowiedniej dawki produktu leczniczego. Ustnika nigdy nie wolno wykorzystywać z jakimkolwiek innym aerozolem inhalacyjnym i odwrotnie, Atrodil aerozol inhalacyjny nie może być stosowany z ustnikiem innym niż dołączony do produktu.

U pacjentów, którzy mają trudności ze zsynchronizowaniem rozpoczęcia wdechu z uwolnieniem leku z inhalatora, zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku, produkt leczniczy Atrodil należy stosować z komorą inhalacyjną AeroChamber.

Pacjent powinien zapoznać się z instrukcją stosowania komory inhalacyjnej AeroChamber dołączoną do opakowania, aby uzyskać szczegółowe informacje na temat jej właściwego użytkowania.

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 substancję czynną, atropinę, jej pochodne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że początek działania ipratropiowego bromku jest wolniejszy niż wziewnych sympatykomimetyków rozszerzających oskrzela.

Reakcje nadwrażliwości

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.

Wpływ na nerki i drogi moczowe

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z chorobami utrudniającymi odpływ moczu (np. z rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego).

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. U tych pacjentów bromek ipratropiowy, jak i inne produkty przeciwcholinergiczne należy stosować ostrożnie.

Powikłania dotyczące narządu wzroku

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania produktów przeciwcholinergicznych 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 tęczęwej 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 któregokolwiek 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 Atrodil.

Należy zachować ostrożność tak, aby mgiełka powstająca podczas stosowania produktu nie dostała się do oczu. Jeśli produkt jest stosowany przez maskę i kontrolowany manualnie, ryzyko przedostania się mgiełki leku do oczu jest ograniczone.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po podaniu produktu Atrodil może wystąpić skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu. W takiej sytuacji należy niezwłocznie podać pacjentowi szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać stosowanie ipratropiowego bromku, ocenić stan pacjenta, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę. Jedna odmierzona dawka (rozpylenie) zawiera 8,42 mg etanolu bezwodnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałego stosowania bromku ipratropiowego z innymi produktami przeciwcholinergicznymi. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego stosowania tego produktu z innymi produktami przeciwcholinergicznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania bromku ipratropiowego w okresie ciąży. 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 teratogennego wpływu bromku ipratropiowego podanego w postaci wziewnej lub donosowo w dawkach znacznie przekraczających zalecane do stosowania u ludzi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek ipratropiowy przenika do mleka kobiecego. Jest mało prawdopodobne, aby bromek ipratropiowy mógł przedostać się do organizmu niemowlęcia w znaczącej ilości, jednakże należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Atrodil u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania przedkliniczne przeprowadzone z zastosowaniem bromku ipratropiowego nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Dane kliniczne dotyczące płodności nie są dostępne dla bromku ipratropiowego.

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 Atrodil 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. Jeśli u pacjenta wystąpiły wyżej wymienione działania niepożądane, należy unikać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z wymienionych działań niepożądanych można przypisać właściwościom przeciwcholinergicznym bromku ipratropiowego. Tak jak wszystkie leki wziewne Atrodil może wywołać objawy miejscowego podrażnienia. Działania niepożądane zostały określone na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu bromku ipratropiowego 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 nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic¹, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe¹, jaskra¹, ból oka¹, 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 oskrzeli², 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 naczynioruchowy

Rzadko: Pokrzywka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu³

¹ Powikłania dotyczące oczu były zgłaszane w przypadku przedostania się do gałki ocznej rozpylonego produktu zawierającego wyłącznie ipratropiowy bromek, bądź łącznie z agonistą receptora β_2 , patrz punkt 4.4.

² Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po podaniu produktu Atrodil może wystąpić skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu. W takiej sytuacji należy niezwłocznie podać pacjentowi szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać stosowanie ipratropiowego bromku, ocenić stan pacjenta, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

³ Ryzyko zatrzymania moczu może być zwiększone u pacjentów z istniejącym wcześniej utrudnionym odpływem 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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

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

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

Badania przedkliniczne i kliniczne nie wykazały ujemnego wpływu bromku ipratropiowego na wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, oczyszczanie rzęskowe czy wymianę gazową.

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 bromku ipratropiowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 połknięta i przechodzi przez przewód pokarmowy.

Ze względu na nieznaczłą absorpcję bromku ipratropiowego z przewodu pokarmowego, biodostępność połkniętej części produktu wynosi jedynie około 2% dawki. Taka część dawki nie ma istotnego wpływu na stężenie substancji czynnej w osoczu. Część dawki dostająca się do płuc bardzo szybko przedostaje się do krwiobiegu (w ciągu kilku minut) i charakteryzuje się prawie całkowitą biodostępnością.

Na podstawie danych dotyczących wydalania bromku ipratropiowego przez nerki (0-24 godzin) oceniono, że całkowita ogólnoustrojowa biodostępność bromku ipratropiowego po inhalacji (część dawki zdeponowana w płucach i część przechodząca do przewodu pokarmowego) wynosiła od 7 do 28%.

Parametry farmakokinetyczne opisujące rozmieszczenie ipratropium wyliczono na podstawie stężeń w osoczu krwi po podaniu dożylnym. Obserwuje się szybkie dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu krwi. Objętość dystrybucji (V_z) wynosi 338 l (około 4,6 l/kg). Wiązanie produktu z białkami osocza jest niewielkie (poniżej 20%). Czwartorzędowa amina ipratropium nie przenika przez barierę krew-mózg. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1,6 godziny.

Klirens całkowity ipratropium wynosi 2,3 l/min. Większa część dawki dostępnej ogólnoustrojowo, około 60%, wydalana jest na drodze przemian metabolicznych zachodzących najprawdopodobniej w wątrobie. Główne metabolity stwierdzone w moczu wykazują słabe powinowactwo do receptora muskarynowego i uważane są za nieczynne.

Około 40% dawki dostępnej ogólnoustrojowo wydalane jest z moczem, co odpowiada stwierdzanemu doświadczalnie klirensowi nerkowemu wielkości 0,9 l/min. Po podaniu doustnym mniej niż 1% dawki wydalane jest przez nerki, co świadczy o nieznacznej absorpcji bromku ipratropiowego z przewodu pokarmowego.

Wyniki badań bilansu wydalania po podaniu dożylnym bromku ipratropiowego znakowanego radioaktywnie wskazują, że mniej niż 10% dawki znakowanego produktu (zarówno w postaci niezmienionej jak i w postaci metabolitów) wydalane jest z żółcią i kałem. Wydalanie bromku ipratropiowego odbywa się głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie tolerancji miejscowej i ogólnoustrojowej bromku ipratropiowego badano na kilku gatunkach zwierząt z wykorzystaniem różnych dróg podania.

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 mc. U szczurów nie zanotowano śmiertelności nawet po największych, technicznie możliwych do podania dawkach (np. 0,05 mg/kg mc. po 4 godzinach podawania lub 160 rozpyleniach bromku ipratropiowego, 0,02 mg/rozpylenie).

Wartości LD_{50} dla myszy, szczurów i królików wynosiły odpowiednio 1585, 1925 i 1920 mg/kg mc. po podaniu doustnym. Po podaniu dożylnym LD_{50} dla myszy, szczurów i psów wynosił odpowiednio 13,6, 15,8 i około 18,2 mg/kg mc. Objawy kliniczne obejmują: rozszerzenie źrenic, suchość błony śluzowej jamy ustnej, duszność, drżenie, skurcze i (lub) tachykardię.

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 mc./dobę, 0,18 mg/kg mc./dobę i 0,8 mg/kg mc./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 mc./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 farmaceutycznej, nie dostarczyły nowych danych dotyczących ogólnego profilu toksyczności bromku ipratropiowego. Podczas podawania psom bromku ipratropiowego donosowo przez okres do 6 miesięcy wykazano, że nie wywiera on toksycznego działania w dawkach większych niż 0,20 mg/kg mc./dobę i tym samym potwierdzono wyniki wcześniejszych badań, w których produkt podawany był donosowo przez okres do 13 tygodni.

Wodny roztwór bromku ipratropiowego (0,05 mg/kg mc.) 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.

Nie wykazano żadnych czynnych ani biernych skórnych reakcji anafilaktycznych u świnek morskich.

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.

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 mc./dobę u szczurów i 125 mg/kg mc./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 wynoszące 1,5 mg/kg mc./dobę u szczurów i 1,8 mg/kg mc./dobę u królików, nie wykazały niepożądanego wpływu na rozmnażanie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1,1,1,2-tetrafluoroetan
Kwas cytrynowy bezwodny
Woda oczyszczona
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Chronić przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego i nie zamrażać.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie dziurawić ani nie palić, nawet jeśli wydaje się, że pojemnik jest pusty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik aluminiowy z warstwą FCP (polimer fluorowęglowodorowy) z zaworem dozującym 50 µl z ustnikiem z PP i zamknięciem z PP, w tekturowym pudełku. Każdy pojemnik jest wypełniony 10 ml bezbarwnego, przezroczystego roztworu, co odpowiada około 200 dawkom.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pępelińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21990

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.10.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO