

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRONCOVENT® 20 mcg/δόση Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δοσιμετρημένη δόση περιέχει 20mcg βρωμιούχου ιπρατροπίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BRONCOVENT ενδείκνυται σαν βρογχοδιασταλτικό για την πρόληψη και τη θεραπεία των συμπτωμάτων των χρόνιων αποφρακτικών διαταραχών των αεροφόρων οδών με αναστρέψιμο βρογχόσπασμο, όπως το βρογχικό άσθμα και ιδιαίτερα η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας βρογχίτιδας με ή χωρίς εμφύσημα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες και οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.  
Συνιστώνται οι ακόλουθες δόσεις:

#### Θεραπεία συντήρησης

*Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων):*

Συνήθως 1 ή 2 εισπνοές 3-4 φορές την ημέρα, αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εισπνοές τη φορά για να ληφθεί το μέγιστο όφελος κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας.

*Παιδιά Ηλικίας 6-12 ετών:*

Συνήθως 1 ή 2 εισπνοές 3 φορές την ημέρα.

Να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Η συνολική ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές.

Για να διασφαλιστεί η σωστή χρήση αυτού του φαρμάκου από τα παιδιά, θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενηλίκου.

Σε περίπτωση που η θεραπεία δεν επιφέρει σημαντική βελτίωση ή εάν η κατάσταση του ασθενούς επιδεινωθεί, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή ιατρού, ώστε να καθοριστεί νέα

θεραπευτική αγωγή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή ότι σε περίπτωση οξείας ή ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας, η οποία δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς από τη λήψη πρόσθετων εισπνοών συνιστάται η άμεση επικοινωνία των ασθενών με τον ιατρό τους.

#### Τρόπος χορήγησης

Για χρήση δια εισπνοής.

Βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην ατροπίνη, τα παράγωγά της (όπως είναι η δραστική ουσία βρωμιούχο ιπρατρόπιο) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι μετά τη χορήγηση του BRONCOVENT μπορούν να συμβούν άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση, εξάνθημα, αγγειοίδημα, στοματοφαρυγγικό οίδημα, βρογχόσπασμος και αναφυλαξία.

#### Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα το BRONCOVENT μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχόσπασμο που μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος, δηλαδή άμεση αύξηση του συριγμού μετά τη χορήγηση της δόσης, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με ένα ταχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Το BRONCOVENT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να επανακτιμηθεί και εάν είναι απαραίτητο να αντικατασταθεί με μια εναλλακτική θεραπεία.

#### Επιπλοκές από τους οφθαλμούς

Το BRONCOVENT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες επιπλοκές από τους οφθαλμούς (π.χ μυδρίαση, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, πόνος στους οφθαλμούς) όταν διάλυμα βρωμιούχου ιπρατρόπιου σε μορφή αερολύματος μόνο του ή σε συνδυασμό με ένα β<sub>2</sub>-αδρενεργικό αγωνιστή έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς.

Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται για σωστή χορήγηση του αερολύματος για εισπνοή σταθερών δόσεων BRONCOVENT και να προειδοποιούνται για τις περιπτώσεις τυχαίας απελευθέρωσης του περιεχομένου στο μάτι.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται ώστε να αποτραπεί η είσοδος του ψεκαζόμενου διαλύματος στα μάτια. Καθώς το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση εφαρμόζεται μέσω επιστομίου και ο χειρισμός του είναι χειροκίνητος, ο κίνδυνος εισόδου είναι περιορισμένος.

Η αντιγλαυκωματική θεραπεία είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας σε ευαίσθητα άτομα και οι ασθενείς που μπορεί να είναι ευαίσθητοι στο γλαύκωμα θα πρέπει να προειδοποιούνται ειδικά στην ανάγκη οφθαλμικής προστασίας.

Πόνος στους οφθαλμούς ή ενόχληση, θάμβος όρασης, οπτική άλως ή χρωματιστές εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότος ή οιδήματος του κερατοειδούς μπορεί να είναι σημεία για οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Εάν εμφανιστεί

οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει αμέσως να αρχίσει θεραπεία με σταγόνες που προκαλούν μύση και να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού.

#### Επιδράσεις στους νεφρούς και τις ουροφόρες οδούς

Το BRONCOVENT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη της ουροποιητικής οδού (π.χ. υπερτροφία προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως).

#### Διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας

Ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας. Το BRONCOVENT, όπως και τα άλλα αντιχολινεργικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχει μελετηθεί η χρόνια συγχορήγηση του βρωμιούχου ιπρατρόπιου με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα. Ως εκ τούτου, η χρόνια συγχορήγηση του BRONCOVENT με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα δε συνιστάται.

Τα φάρμακα που περιέχουν β-αδρενεργικούς αγωνιστές και ξανθίνες είναι δυνατόν να ενισχύσουν το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει καθορισθεί. Τα οφέλη της χρήσης του BRONCOVENT πρέπει να αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο, όταν η κύηση έχει επιβεβαιωθεί ή υπάρχει υποψία κύησης. Μη κλινικές μελέτες δεν έδειξαν εμβρυοτοξικές ή τερατογονικές επιδράσεις μετά τη χρήση εισπνοών σε δόσεις αρκετά υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται στον άνθρωπο.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Θεωρείται απίθανο το νεογνό να προσλάβει σημαντική ποσότητα βρωμιούχου ιπρατρόπιου, ειδικά όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, ωστόσο το BRONCOVENT θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε θηλάζουσα μητέρα.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το βρωμιούχο ιπρατρόπιο. Μη κλινικές μελέτες με βρωμιούχο ιπρατρόπιο δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόνται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, διαταραχή της προσαρμογής, μυδρίαση και θάμβος οράσεως κατά τη θεραπεία με BRONCOVENT. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, κι εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως αυτές.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πολλές από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του βρωμιούχου ιπρατρόπιου. Όπως με κάθε θεραπεία για τοπική χρήση, το BRONCOVENT μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα τοπικού ερεθισμού. Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αναγνωρίστηκαν από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες και από τη Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη χρήση του φαρμάκου μετά την έγκρισή του.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν κεφαλαλγία, ερεθισμός του λαιμού, βήχας, ξηροστομία, διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων δυσκοιλιότητας, διάρροιας και εμέτου), ναυτία και ζάλη.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Υπερευαισθησία

Όχι συχνές

Αναφυλακτική αντίδραση

Όχι συχνές

Αγγειοοίδημα

Όχι συχνές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κεφαλαλγία

Συχνές

Ζάλη

Συχνές

Οφθαλμικές διαταραχές

Θάμβος οράσεως

Όχι συχνές

Μυδρίαση\*

Όχι συχνές

Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση\*

Όχι συχνές

Γλαύκωμα\*

Όχι συχνές

Οφθαλμικός πόνος\*

Όχι συχνές

Όραση δίκην φωτοστέφανου

Όχι συχνές

Υπεραιμία του επιπεφυκότα

Όχι συχνές

Οίδημα του κερατοειδούς

Όχι συχνές

Διαταραχή της προσαρμογής

Σπάνιες

Καρδιακές διαταραχές

Αίσθημα παλμών

Όχι συχνές

Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

Όχι συχνές

Κολπική μαρμαρυγή

Σπάνιες

Αυξημένος καρδιακός ρυθμός

Σπάνιες

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Ερεθισμός του λαιμού

Συχνές

Βήχας

Συχνές

Βρογχόσπασμος

Όχι συχνές

Παράδοξος βρογχόσπασμος\*\*

Όχι συχνές

Λαρυγγόσπασμος	Όχι συχνές
Οίδημα φάρυγγα	Όχι συχνές
Ξηρότητα του φάρυγγα	Όχι συχνές

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Ξηροστομία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως	Συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Στοματίτιδα	Όχι συχνές
Οίδημα στόματος	Όχι συχνές

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Εξάνθημα	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Κνίδωση	Σπάνιες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Επίσχεση ούρων***	Όχι συχνές

\* Υπήρξαν σπάνιες περιπτώσεις οφθαλμικών επιπλοκών όταν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε μορφή αερολύματος είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα αδρενεργικό β<sub>2</sub>-αγωνιστή, ήρθε σε επαφή κατά λάθος με τους οφθαλμούς (βλ. παράγραφο 4.4).

\*\* Όπως και με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα το BRONCOVENT μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχόσπασμο που μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή κι εμφανίζεται με άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος αποκρίνεται σε ταχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Εάν εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος το BRONCOVENT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να επανεκτιμηθεί και εάν είναι απαραίτητο να αντικατασταθεί με μια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

\*\*\* Ο κίνδυνος κατακράτησης ούρων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη ουροδόχου κύστης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα σύμπτωμα υπερδοσολογίας δεν έχει περιγραφεί. Με βάση το ευρύ θεραπευτικό φάσμα και την τοπική χορήγηση του BRONCOVENT, δεν αναμένεται κανένα σοβαρό αντιχολινεργικό σύμπτωμα. Όπως και με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας αναμένονται να είναι η ξηρότητα του στόματος, η αναστρέψιμη διαταραχή της οπτικής προσαρμογής και η ταχυκαρδία.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιχολινεργικό, κωδικός ATC: R03BB01

Το ipratropium bromide (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) είναι μια ένωση του τεταρτοταγούς αμμωνίου με αντιχολινεργικές (παρασυμπαθητικολυτικές) ιδιότητες. Σε μη κλινικές μελέτες φαίνεται ότι αναστέλλει αντανakλαστικά μέσω του παρασυμπαθητικού ανταγωνιζόμενο τη δράση της ακετυλοχολίνης, της μεταβιβαστικής ουσίας που απελευθερώνεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο. Τα αντιχολινεργικά παρεμποδίζουν την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Ca^{++}$ , που οφείλεται στην αλληλεπίδραση της ακετυλοχολίνης με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων.

Η απελευθέρωση  $Ca^{++}$  επάγεται από το δεύτερο αγγελιοφόρο σύστημα IP<sub>3</sub> (τριφωσφορική ινοσιτόλη) και DAG (διακυλογλυκερόλη).

Η βρογχοδιαστολή που ακολουθεί την εισπνοή ipratropium bromide (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) προκαλείται από την τοπική δράση του φαρμάκου που επαρκεί για την αντιχολινεργική αποτελεσματικότητά του στον βρογχικό λείο μυ και όχι από συστηματική δράση.

Προκλινικά και κλινικά στοιχεία δεν υποδηλώνουν επιβλαβή δράση του ipratropium bromide (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) στην έκκριση της βλέννας στους αεραγωγούς, στη βλεννοκροσσωτή κάθαρση ή στην ανταλλαγή αερίων.

#### Κλινικές δοκιμές

Μελέτες διάρκειας έως τριών μηνών, οι οποίες περιελάμβαναν ενήλικες ασθενείς με άσθμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και ασθματικά παιδιά, κατά τις οποίες συνεκρίθησαν η φαρμακοτεχνική μορφή με HFA και η φαρμακοτεχνική μορφή με CFC, έδειξαν ότι οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές είναι θεραπευτικά ισοδύναμες.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 90 ημερών σε ασθενείς με αναστρέψιμο βρογχόσπασμο, συσχετιζόμενο με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα), σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία (αύξηση FEV<sub>1</sub> κατά 15% ή περισσότερο) επήλθε εντός 15 λεπτών, που έφτασε σε μέγιστη τιμή σε 1-2 ώρες και διήρκησε για χρονικό διάστημα περίπου 4-6 ωρών.

Σε ελεγχόμενες μελέτες 90 ημερών σε ασθενείς με βρογχόσπασμο, συσχετιζόμενο με άσθμα, σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία (αύξηση του FEV<sub>1</sub> κατά 15%) επήλθε στο 51% των ασθενών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του ipratropium bromide (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) προκαλείται από τοπική δράση στους αεραγωγούς. Οι χρονικές πορείες της βρογχοδιαστολής και της συστηματικής φαρμακοκινητικής δεν είναι παράλληλες.

Μετά την εισπνοή, το 10 έως 30 % της δόσης εναποτίθεται γενικά στους πνεύμονες, ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή και την τεχνική εισπνοής. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης, μέσω κατάποσης, αποβάλλεται διαμέσου του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η ποσότητα της δόσης που εναποτέθηκε στους πνεύμονες φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος άμεσα (εντός λίγων λεπτών).

Η συνολική νεφρική απέκκριση (0-24 ώρες) της μητρικής ένωσης είναι περίπου 46% της ενδοφλέβιας χορηγημένης δόσης, λιγότερο από 1% της από του στόματος δόσης και περίπου 3 έως 13% της εισπνεόμενης δόσης. Με βάση αυτά τα δεδομένα η συνολική συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος και των εισπνεόμενων δόσεων βρωμιούχου ιπρατροπίου εκτιμώνται στο 2% και 7 έως 28%, αντίστοιχα.

Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, τα ποσοστά δόσεων βρωμιούχου ιπρατροπίου που καταπίνονται δε συμβάλλουν σημαντικά σε συστηματική έκθεση.

### Κατανομή

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που περιγράφουν τη διάθεση του ιπρατροπίου, υπολογίστηκαν από τα επίπεδα στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Μια ταχεία διφασική μείωση παρατηρείται στις συγκεντρώσεις πλάσματος. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 176 L ( $\approx 2.4$  L/kg).

Το φάρμακο συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (λιγότερο από 20%). Μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τεταρτοταγής αμίνη ιπρατρόπιο δε διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα ή τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση περίπου 60 % της δόσης μεταβολίζεται, κυρίως με σύζευξη (40%), ενώ μετά από εισπνοή περίπου το 77% της συστηματικώς διαθέσιμης δόσης μεταβολίζεται με υδρόλυση εστέρα (41%) και σύζευξη (36%).

Οι γνωστοί μεταβολίτες, που σχηματίζονται μέσω υδρόλυσης, αφυδάτωσης ή απομάκρυνσης της υδροξυμεθυλο-ομάδας στην ένωση του τροπικού οξέος, δείχνουν πολύ μικρή ή καμία συγγένεια για τον μουσκαρινικό υποδοχέα και πρέπει να θεωρηθούν ως αναποτελεσματικοί.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν περίπου 1,6 ώρες.

Το ιπρατρόπιο έχει μέση ολική κάθαρση 2,3 λίτρα/λεπτό και νεφρική κάθαρση 0,9 λίτρα/λεπτό.

Μετά από εισπνοή βρωμιούχου ιπρατροπίου με HFA 134a ή CFR ως προωθητικό, η αθροιστική νεφρική απέκκριση για διάστημα 24 ωρών ήταν περίπου 12% και 10%, αντίστοιχα.



Σε μια μελέτη ισοζυγίου απέκκρισης, η αθροιστική νεφρική απέκκριση (6 ημέρες) της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενεργής ακτινοβολίας (συμπεριλαμβανομένων του μητρικού φαρμάκου και όλων των μεταβολιτών) αποδόθηκε σε 72,1% μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, 9,3% μετά από χορήγηση από το στόμα και 3,2% μετά από εισπνοή. Η συνολική ραδιενεργή ακτινοβολία που απεκκρίθηκε μέσω των κοπράνων ήταν 6,3% μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, 88,5% μετά από χορήγηση από το στόμα και 69,4% μετά από εισπνοή. Όσον αφορά στην απέκκριση της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενεργής ακτινοβολίας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κύρια απέκκριση γίνεται μέσω των νεφρών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής με βάση τη συνολική ραδιενέργεια για το μητρικό φάρμακο και τους μεταβολίτες του είναι 3,6 ώρες.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα του βρωμιούχου ιπρατροπίου έχει διερευνηθεί εκτεταμένα στους ακόλουθους τύπους μελετών: οξεία, υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα, καρκινογένεση, τοξικότητα στην αναπαραγωγή και μεταλλαξιογένεση μέσω των παρακάτω οδών χορήγησης: στοματικής, ενδοφλέβιας, υποδόριας, ενδορινικής και/ή εισπνοής. Με βάση αυτές τις μελέτες τοξικότητας, η πιθανότητα συστηματικών αντιχολινεργικών παρενεργειών μειώνεται με την ακόλουθη σειρά: ενδοφλέβια > υποδόρια > από το στόματος > εισπνοή > ενδορινικά.

#### Τοξικότητα εφάπαξ δόσης

Η οξεία τοξικότητα από εισπνοή, από το στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση έχει εκτιμηθεί σε διάφορα είδη τρωκτικών και μη τρωκτικών. Όταν χορηγείται με εισπνοή, η ελάχιστη θανατηφόρος δόση σε αρσενικό ινδικό χοιρίδιο ήταν 199 mg/kg. Σε επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι με δόσεις μέχρι τις υψηλότερες τεχνικά εφικτές δόσεις (δηλ. 0,05 mg/kg μετά από 4 ώρες χορήγησης ή 160 εισπνοές βρωμιούχου ιπρατροπίου 0,02 mg/εισπνοή).

Η από το στόματος LD<sub>50</sub> ήταν για το ποντίκι, τον αρουραίο και το κουνέλι 1.585, 1.925 και 920 mg/kg, αντίστοιχα. Η ενδοφλέβια LD<sub>50</sub> για το ποντίκι, τον αρουραίο και το σκύλο ήταν, αντίστοιχα, 13,6, 15,8 και περίπου 18,2 mg/kg. Στα κλινικά συμπτώματα συμπεριλήφθησαν μυδρίαση, ξηρότητα στοματικού βλεννογόνου, δύσπνοια, τρόμος, σπασμοί και/ή ταχυκαρδία.

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έχουν γίνει σε επίμυες, κουνέλια, σκύλους και πιθήκους Rhesus.

Σε μελέτες εισπνοής έως 6 μηνών σε επίμυες, σκύλους και πιθήκους Rhesus το επίπεδο της μη παρατήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν 0,38 mg/kg/ημέρα, 0,18 mg/kg/ημέρα και 0,8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Ξηρότητα στοματικού βλεννογόνου και ταχυκαρδία σημειώθηκαν στα σκυλιά. Δεν παρατηρήθηκαν βλάβες σχετιζόμενες με την ουσία μετά από ιστοπαθολογική μελέτη στο βρογχοπνευμονικό παρέγχυμα ή σε άλλο όργανο. Στους επίμυες, το NOAEL μετά από 18 μήνες χορήγησης από το στόμα ήταν 0,5 mg/kg/ημέρα.

Μετά από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης δι' εισπνοής σε επίμυες διάρκειας έως 6 μηνών, και σε σκύλους διάρκειας έως 3 μηνών, με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές (ενδορινική μορφή, εναλλακτικό προωθητικό HFA 134a και φαρμακοτεχνική μορφή κόνεως λακτόζης) δεν προέκυψαν επιπρόσθετες πληροφορίες για το γενικό τοξικολογικό προφίλ του βρωμιούχου ιπρατροπίου.

Ενδορινική χορήγηση για χρονικό διάστημα έως 6 μήνες αποκάλυψε ένα επίπεδο δόσης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) >0,20 mg/kg/ημέρα σε σκύλους και επιβεβαίωσε

προηγούμενες μελέτες ενδορρινικής χορήγησης, διάρκειας έως 13 εβδομάδων. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης βρωμιούχου ιπρατροπίου έδειξαν ότι το τοξικολογικό προφίλ της μορφής HFA 134a και της συμβατικής μορφής CHC είναι παρόμοια.

#### Τοπική ανοχή

Ένα υδατικό διάλυμα βρωμιούχου ιπρατροπίου (0,05 mg/kg) ήταν τοπικά καλά ανεκτό όταν χορηγήθηκε με εισπνοή σε επίμυες (εφάπαξ χορήγηση πάνω από 4 ώρες). Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης το βρωμιούχο ιπρατρόπιο ήταν τοπικά καλά ανεκτό.

#### Ανοσογονικότητα

Ούτε ενεργός αναφυλαξία ούτε παθητικές δερματικές αναφυλακτικές αντιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια.

#### Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν υπήρχαν στοιχεία γενοτοξικότητας *in vitro* (δοκιμασία Ames) και *in vivo* (δοκιμασία μικροπυρήνα, δοκιμασία θανατηφόρου επικρατούντος χαρακτήρα σε ποντίκια, κυτταρογενετική δοκιμασία σε κύτταρα του μυελού των οστών κινέζικων χοιριδίων).

Χρόνιες μελέτες σε ποντίκια και επίμυες δεν έδειξαν επιδράσεις ογκογένεσης ή καρκινογένεσης.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

Έχουν γίνει μελέτες σε επίμυες, ποντίκια και κουνέλια για διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του βρωμιούχου ιπρατροπίου στη γονιμότητα, εμβρυοτοξικότητα και περι/μεταεμβρυϊκή ανάπτυξη. Υψηλά επίπεδα δόσης από το στόμα, δηλαδή 1.000 mg/kg/ημέρα στον αρουραίο και 125 mg/kg/ημέρα στα κουνέλια ήταν μητροτοξικό για τα δύο είδη και εμβρυοτοξικό σε επίμυες, όπου το βάρος του εμβρύου μειώθηκε. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Οι τεχνικώς δυνατές υψηλότερες δόσεις του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση, 1,5 mg/kg/ημέρα σε επίμυες (ισοδύναμη ανθρώπινη δόση 0,24 mg/kg/ημέρα) και 1,8 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (ισοδύναμη ανθρώπινη δόση 0,576 mg/kg/ημέρα), δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή. Αυτές οι δόσεις είναι 6 και 14 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση (MRHDD) 2 mg ή 0,04 mg/kg (με βάση το σωματικό βάρος των 50 kg).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

1,1,1,2 Tetrafluoroethane (norflurane), Ethanol absolute, Purified water, Citric acid anhydrous.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Η δοσιμετρική συσκευή είναι υπό πίεση και δεν πρέπει ποτέ να παραβιάζεται ή να εκτίθεται στον ήλιο ή σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 50<sup>0</sup> C.

Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να τρυπιέται ή να καίγεται ακόμα και όταν είναι άδεια.

Επειδή η δοσιμετρική συσκευή είναι αδιαφανής δεν είναι δυνατό να φανεί αν εξαντλήθηκε το περιεχόμενό της αλλά μία ανακίνηση θα δείξει αν υπάρχει ακόμη υγρό. Η δοσιμετρική συσκευή ακόμη και όταν δείχνει άδεια μπορεί να δώσει άλλες 10 πλήρεις εισπνοές.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτης από αλουμίνιο των 10 ml, ο οποίος παρέχει 200 δόσεις, με δοσιμετρική βαλβίδα και πλαστικό επιστόμιο από πολυαιθυλένιο και κάλυμμα προπυλενίου.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Οδηγίες χρήσης**

Για χρήση δια εισπνοής.

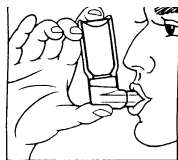
Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες χρήσης προσεκτικά, προκειμένου να εξασφαλιστεί η σωστή χορήγηση.

Η σωστή χρήση της εισπνευστικής συσκευής έχει μεγάλη σημασία για την επιτυχία της θεραπείας.

Πριν από την πρώτη χρήση, ή όταν η εισπνευστική συσκευή δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 3 ή περισσότερες ημέρες, ανακινήστε τη συσκευή και ψεκάστε στον αέρα 2 φορές για να ενεργοποιήσετε τη βαλβίδα και να βεβαιωθείτε ότι η συσκευή εισπνοής λειτουργεί σωστά και ότι είναι έτοιμη για χρήση.

Πριν από κάθε χρήση της εισπνευστικής συσκευής πρέπει να εφαρμόζονται τα εξής:

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα.
2. Κάντε μία βαθιά εκπνοή.
3. Κρατήστε όρθια τη συσκευή, όπως στην εικόνα 1, και κλείστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο. Το βέλος, καθώς και η βάση του μεταλλικού δοχείου πρέπει να είναι προς τα πάνω.



Εικόνα 1

4. Κάντε μία όσο μπορείτε βαθύτερη εισπνοή, πιέζοντας ταυτόχρονα και σταθερά τη βάση του δοχείου. Απελευθερώνεται έτσι μία δόση. Κρατήστε για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα την αναπνοή ή για όσο περισσότερο μπορείτε, μετά βγάλτε το επιστόμιο από το στόμα και κάντε αργή εκπνοή.

Η ίδια διαδικασία ακολουθείται αν χρειάζεται να κάνετε και δεύτερη εισπνοή.

5. Μετά τη χρήση, τοποθετήστε το προστατευτικό κάλυμμα στη θέση του.
6. Αν δεν χρησιμοποιήσετε τη δοσιμετρική συσκευή του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση για τρεις ημέρες, πριν το ξαναχρησιμοποιήσετε, ενεργοποιήστε τη βαλβίδα ψεκάζοντας στο κενό μία φορά.

Να μην αφήνετε το διάλυμα να μπει στα μάτια σας.

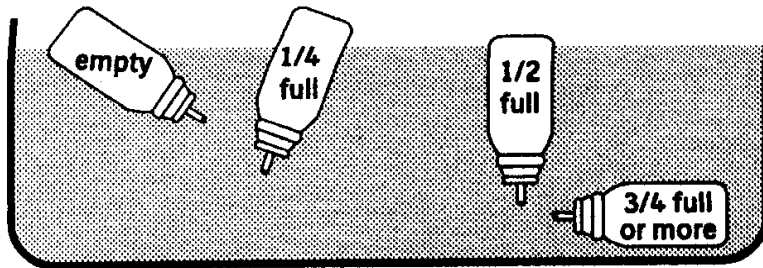
Εάν είτε το διάλυμα ή το νέφος τυχαία μπει στα μάτια σας, μπορεί να νιώσετε πόνο ή τσούξιμο, να κοκκινίσουν τα μάτια σας, να διασταλούν οι κόρες των ματιών σας, να θολώσει η όρασή σας, να δείτε χρώματα ή φάτα. Εάν συμβεί αυτό, συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν αντιμετωπίσετε προβλήματα με τα μάτια σας οποιαδήποτε στιγμή, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Αντικατάσταση συσκευής

Το δοχείο είναι αδιαφανές, επομένως δεν μπορεί να δει κανείς αν εξαντλήθηκε το περιεχόμενο. Η συσκευή παρέχει 200 ψεκασμούς. Όταν αυτοί θα έχουν όλοι χορηγηθεί (συνήθως μετά από 3-4 βδομάδες τακτικής χρήσης), το δοχείο μπορεί να εξακολουθεί να φαίνεται ότι περιέχει μικρή ποσότητα διαλύματος. Παρόλα αυτά, η εισπνευστική συσκευή πρέπει να αντικατασταθεί διότι αν συνεχίσετε να το χρησιμοποιείτε, μπορεί να μη λαμβάνετε τη σωστή ποσότητα δόσης.

Η ποσότητα διαλύματος που υπάρχει στην εισπνευστική συσκευή μπορεί να ελεγχθεί με τον ακόλουθο τρόπο:

Απομακρύνετε το δοχείο από το πλαστικό επιστόμιο και τοποθετήστε το σε ένα δοχείο με νερό. Η ποσότητα διαλύματος που περιέχει το δοχείο μπορεί να εκτιμηθεί παρατηρώντας τη θέση του δοχείου μέσα στο νερό (εικόνα 2).



Εικόνα 2

#### Καθαρισμός

Καθαρίστε το επιστόμιο της εισπνευστικής σας συσκευής τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα. Είναι σημαντικό να διατηρείται το επιστόμιο καθαρό προκειμένου να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο δε συσσωρεύεται κι εμποδίζει τον ψεκασμό. Σχετικά με τον καθαρισμό:

- Πρώτα αφαιρέστε το καπάκι και απομακρύνετε το επιστόμιο από την εισπνευστική συσκευή.
- Πλύνετε το επιστόμιο με ζεστό νερό (και με σαπούνι εάν χρειάζεται, αλλά στη συνέχεια ξεβγάλετε το πολύ καλά με νερό) έως ότου έχει απομακρυνθεί όλο το φάρμακο και δεν υπάρχει εμφανής βρωμιά.
- Μετά τον καθαρισμό αφήστε το επιστόμιο να στεγνώσει με τον αέρα χωρίς να χρησιμοποιήσετε κάποιο σύστημα θέρμανσης.

- Όταν το επιστόμιο είναι στεγνό, επανατοποθετήστε το στην εισπνευστική συσκευή και βάλτε το καπάκι.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:**

*Το πλαστικό επιστόμιο έχει σχεδιαστεί για να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με το BRONCOVENT 20 mcg και διασφαλίζει, ότι σας χορηγείται πάντα η σωστή ποσότητα του φαρμάκου σε κάθε δόση. Το επιστόμιο δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται με οποιοδήποτε άλλο διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση ούτε και το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση BRONCOVENT 20 mcg μπορεί να χρησιμοποιηθεί με άλλο επιστόμιο εκτός από αυτό, που υπάρχει στη συσκευασία του. Το μεταλλικό δοχείο βρίσκεται υπό πίεση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να παραβιάζεται ή να εκτίθεται σε θερμοκρασίες πάνω από 50<sup>0</sup> C.*

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES CY LTD  
Ελευθερίας 75, 3042 Λεμεσός, Κύπρος  
Τηλ.: 210 6669603

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

12238/16-02-2021

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

22-12-2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03-03-2023