

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATROVENT® 500 mcg/2 ml tek dozluk flakon inhalasyon solüsyonu

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tek dozluk 2 ml inhalasyon solüsyonu flakonu;

500 mikrogram ipratropium bromür anhidr'e eşdeğer,  
522 mikrogram ipratropium bromürmonohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 17 mg/2 ml

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Nebulizör çözeltisi

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ATROVENT, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOA) bağlı geri dönüşlü bronkospazmın tedavisinde endikedir.

ATROVENT, inhale beta 2-agonist ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, akut ve kronik astımda olduğu gibi, solunum yollarının geri dönüşlü obstrüksiyonunun tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Doz, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. 12 yaşındaki veya daha küçük çocuklarda, sadece ATROVENT 250 mcg/2 ml formu kullanılmalıdır.

Doktor tarafından başka türlü reçete edilmediği takdirde, aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

##### Erişkinler (yaşlılar dahil) ve 12 yaşından büyük çocuklar:

- 250 mcg -500 mcg (yani, ATROVENT 250 mcg/2 ml formundan 1 flakon veya ATROVENT 500 mcg/2 ml formundan 1 flakon) günde 3 ya da 4 kez.
- Akut bronkospazm tedavisinde, 500.mcg

Doz, hasta stabilize oluncaya kadar tekrarlanabilir. Dozlar arasındaki süre, doktor tarafından belirlenebilir.

Gerek akut gerekse idame tedavisi sırasında, önerilen günlük doz aşılmamalıdır. Erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda 2 mg'ı aşan günlük dozlar, sadece tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Doğru bir uygulama için, lütfen kullanım talimatını dikkatle okuyunuz.

Tek dozluk flakonlar, sadece, uygun nebulizör cihazları ile inhalasyon şeklinde kullanmak içindir. Oral yoldan alınmamalı ya da parenteral olarak uygulanmamalıdır.

Nebulizörün nasıl kullanılacağı, Uygulama Talimatında gösterilmiştir (Bkz. 4.2).

Eğer tedavi belirgin bir düzelme sağlamıyorsa veya hastanın durumu kötüleşiyorsa, doktora danışılmalıdır. Akut veya hızla kötüleşen dispne (nefes almada güçlük) durumunda, derhal bir doktora başvurulmalıdır.

ATROVENT inhalasyon solüsyonu, piyasada bulunan çeşitli nebulizör cihazları ile uygulanabilir. Kullanılan nebulizöre uygun bir son hacim elde edebilmek için (genellikle 2 - 4 ml), nebulizör çözeltisinin dozunun seyreltilmesi gerekebilir. Eğer seyreltme gerekiyorsa, sadece steril %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi kullanınız.

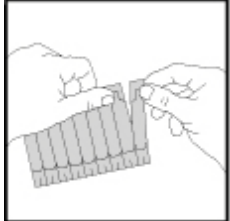
ATROVENT, kısa etkili bir inhale beta-agonist ile birlikte kullanımının gerektiği durumlarda, aynı nebulizör kabında kombine halde eş zamanlı uygulanabilir. Çözelti, karıştırmayı takiben en kısa bir süre içinde kullanılmalı ve çözeltinin kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

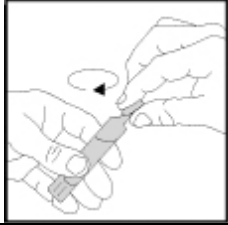

ATROVENT tek dozluk inhalasyon solüsyonu ile koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür içeren disodyum kromoglikat inhalasyon solüsyonları aynı nebulizör içinde birlikte uygulanmamalıdır. Aksi takdirde çökelti oluşabilir.

### **Uygulama Talimatı:**

Nebulizörünüzü kullanmaya başlamadan önce 1'den 6'ya kadar olan maddeleri okuyunuz.

Tek dozluk flakonları yalnızca, doktorunuzun önereceği uygun bir nebulizör cihazı ile soluyarak (inhalasyon şeklinde) kullanınız. İlacı içmeyiniz veya damar içinden enjeksiyon şeklinde kullanmayınız.

<p>1. Nebulizörü, üreticisinin talimatları doğrultusunda kullanıma hazır hale getiriniz. Nasıl kullanacağınızdan emin değilseniz doktorunuza sorunuz.</p>	
<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Torbayı açınız ve birim dozluk flakonu içeren şeridi alınız. Tek dozluk bir flakonu şeritten dikkatle ayırınız.</li><li>• Eğer flakon daha önce açılmışsa kullanmayınız.</li></ul>	

<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek dozluk flakonu, uç kısmını sertçe bükerek açınız.</li> <li>• Bunu yaparken flakonu daima dik tutunuz.</li> </ul>	
<p>4.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek dozluk flakonun içeriğini, nebulizörün kabına sıkarak tamamen boşaltınız.</li> <li>• Eğer farklı bir miktarda kullanmanız gerekirse doktorunuz bunu size söyleyecektir.</li> <li>• Eğer size, salbutamol gibi, "kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonist nebulizör çözeltisi" adı verilen bir ilaç daha reçete edilmişse, bu sıvılar aynı nebulizör kabında karıştırılabilir.</li> <li>• Eğer doktorunuz ilacı seyreltmeniz gerektiğini söylerse, size "steril %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi" verilecektir. Doktorunuz size seyreltmeyi nasıl yapacağınızı anlatacaktır.</li> </ul>	
<p>5. Nebulizörünüzü doktorunuzun anlattığı şekilde kullanınız.</p>	
<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İlacı kullandıktan sonra, nebulizörde arta kalan çözeltiyi dikkatle atınız.</li> <li>• Nebulizörünüzü imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz.</li> <li>• Nebulizörünüzü temiz tutmanız önemlidir.</li> </ul> <p>Bir ağızlık ya da yüzünüze tam oturan bir maske kullanınız. İlaç sıvısı veya buğusu kazayla gözlerinize kaçarsa, gözlerinizde ağrı, batma veya kızarma, göz bebeklerinizde büyüme, görmede bulanıklık olabilir, renkli görüntü ve ışıklar görebilirsiniz. Eğer bu durumlardan herhangi biri ortaya çıkarsa, doktorunuza başvurunuz. Herhangi başka bir zamanda gözlerinizle ilgili bir sorun olursa, doktorunuza başvurunuz.</p>	

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Ek bilgi bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşındaki veya daha küçük çocuklarda, sadece ATROVENT 250 mg/2 ml formu kullanılmalıdır.

#### 12 yaşından büyük çocuklar:

- 250 mcg - 500 mcg (yani, ATROVENT 250 mcg/2 ml formundan 1 flakon veya ATROVENT 500 mcg/2 ml formundan 1 flakon) , günde 3 ya da 4 kez.
- Akut bronkospazm tedavisinde, 500 mcg.

Doz, hasta stabilize oluncaya kadar tekrarlanabilir. Dozlar arasındaki süre, doktor tarafından belirlenebilir.

Gerek akut gerekse idame tedavisi sırasında, önerilen günlük doz aşılmamalıdır. 12 yaşından büyük çocuklarda 2 mg'ı aşan günlük dozlar, sadece tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Akut bronkospazm durumunda doz, hasta stabil oluncaya kadar tekrarlanabilir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Ek bilgi bulunmamaktadır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

ATROVENT atropin veya türevlerine ya da ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Nebulizör çözeltisi ile dozlamanın başlangıç aşamalarında hasta, yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

ATROVENT uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, deri döküntüleri, ürtiker, anjiyoödem, orofarenjiyal ödem, bronkospazm ve anafilaksi vakaları şeklinde görülmüştür.

Antikolinergik bir ilaç olan ATROVENT, dar-açılı glokoma karşı predispoze olan veya dar-açılı glokoma bulunanlarda, ya da önceden üriner kanal çıkış obstrüksiyonu (örneğin, prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozuklukları gelişmesine daha meyilli olabildiğinden, ATROVENT, diğer antikolinergiklerle olduğu gibi, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### **Oküler komplikasyonlar**

Aerosol şeklindeki ipratropium bromürün, nebulizör tedavisi sırasında, tek başına veya bir adrenerjik beta<sub>2</sub>-agonist ile birlikte kullanıldığında göze temas etmesi sonucunda oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında yükselme, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole vakalar vardır.

Konjonktivada konjesyon ve korneada ödem sonucu gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde görülürse, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

Hastalara ATROVENT'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Solüsyonun veya buğusunun göze temas etmemesi için dikkatli olunması gereklidir. İnhalasyon solüsyonunun bir ağızlık parçası aracılığıyla kullanılması önerilir. Eğer ağızlık parçası yoksa ve bir nebulizör maskesi kullanılacaksa, bu maskenin hastanın yüzüne tam olarak oturması gereklidir. Glokoma karşı predispoze olabilecek hastalar, gözlerini korumaları konusunda özellikle uyarılmalıdırlar.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamanın hemen ardından, ani hırıltı artışı ile ortaya çıkan ve inhalasyonla indüklenen bronkokonstriksiyon görülebilir. Bu duruma, hızlı etkili

bir inhalasyon bronkodilatörü ile derhal müdahale edilmelidir. ATROVENT derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekli ise, alternatif tedaviye başlanmalıdır.

İçeriğinde sodyum bulunur. Ancak, uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

ATROVENT'in beta-adrenerjikler ve ksantin preparatları ile birlikte uygulanmasının additif bir bronkodilatör etki yaratabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Dar-açılı glokom öyküsü olan hastalarda nebulize ipratropium bromür ve beta<sub>2</sub>-agonistler aynı anda kullanıldıklarında akut glokom riski (bkz. 4.4.) artabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi B'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

#### **Gebelik dönemi:**

ATROVENT'in insanlarda, gebelik sırasındaki güvenliliği halen gösterilmemiştir. Doğrulanmış bir gebelik süresince ya da bir gebelik kuşkusunda ATROVENT kullanımının yararları, doğmamış bebek üzerindeki olası tehlikelerine karşı tartılmalıdır. ATROVENT için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya embriyonal ve/veya fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3). Preklinik çalışmalarda, insanlarda önerilen dozlardan belirgin ölçüde yüksek dozların inhalasyon yoluyla ya da intranasal olarak uygulanmasından sonra hiçbir embriyotoksik veya teratojenik etki görülmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi:**

ATROVENT'in süte geçip geçmediği bilinmemektedir. İpratropium bromürün bebeğe -önemli bir miktarda geçmesi beklenmez. Bununla birlikte, bebeğini emziren bir anneye ATROVENT verilirken dikkatli olunması gereklidir.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

İpratropium bromür ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda fertilité üzerinde advers etki görülmemiştir (bkz. 5.3). İpratropium bromür için fertilité konusunda klinik veri bulunmamaktadır.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

Ancak hastalar, ATROVENT tedavisi sırasında baş dönmesi, akomodasyon bozukluğu, midriyazis ve bulanık görme gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araba kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Eğer hastalarda yukarıda sözü edilen yan etkiler ortaya çıkarsa, araba kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlarla olduğu gibi, ATROVENT kullanımı ile istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Ancak bu etkiler ilacı kullanan herkeste görülmeyebilir.

Listelenen istenmeyen etkilerin birçoğu ATROVENT'in antikolinergik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, ATROVENT lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onay sonrası kullanım dönemindeki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden tanımlanmıştır.

Klinik araştırmalarda en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, boğazda irritasyon, öksürük, ağız kuruluğu ve gastrointestinal motilite bozuklukları (konstipasyon, diyare ve kusma gibi), bulantı ve baş dönmesidir.

Listelenen yan etkilerin sıklık oranları aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın	≥ 1/10
Yaygın	≥ 1/100 ilâ < 1/10
Yaygın olmayan	≥ 1/1,000 ilâ < 1/100
Seyrek	≥ 1/10,000 ilâ < 1/1,000
Çok seyrek	< 1/10,000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, anaflaktik reaksiyon, dil, dudaklar ve yüzde anjiyoödem

#### Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

#### Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, midriyazis<sup>(1)</sup>, göz içi basıncında artış<sup>(1)</sup>, glokom<sup>(1)</sup>, göz ağrısı<sup>(1)</sup>, haleler görme, konjonktival hiperemi, korneada ödem

Seyrek: Akomodasyon bozukluğu

#### Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, supraventriküler taşikardi

Seyrek: Atriyal fibrilasyon, kalp hızında artış

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Boğazda iritasyon, öksürük

Yaygın olmayan: Bronkospazm, paradoksal bronkospazm<sup>(2)</sup>, laringospazm, farenjiyal ödem, boğaz kuruluğu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı, gastrointestinal motilite bozukluğu

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon, kusma, stomatit

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, pruritus

Seyrek: Ürtiker

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Oküler komplikasyonlar, aerosol halindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta<sub>2</sub>-agonistle kombine haldeyken gözlerle temas ettiğinde bildirilmiştir (bkz. 4.4).

<sup>(2)</sup>Diğer inhalasyon tedavileri ile olduğu gibi, dozlamanın hemen ardından, ani hırıltı artışı ile görülen ve inhalasyonla indüklenen bronkokonstriksiyon ortaya çıkabilir. Bu duruma, hızlı etkili bir inhale bronkodilatör ile derhal müdahale edilmelidir. ATROVENT derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi başlanmalıdır.

<sup>(3)</sup> İdrar retansiyonu riski, idrar çıkışı yolu tıkanıklığı olan hastalarda artabilir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımına özgü hiçbir semptom ile karşılaşılmamıştır. ATROVENT'in geniş terapötik aralığı ve lokal olarak uygulandığı göz önüne alındığında, hiçbir ciddi antikolinergik semptom beklenmez. Diğer antikolinergiklerle olduğu gibi, ağız kuruluğu, gözde akomodasyon bozuklukları ve kalp hızında artış şeklinde doz aşımı semptomları ve belirtileri beklenebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antikolinergikler

ATC kodu: R03BB01

ATROVENT(ipratropium bromür) antikolinergik (parasempatolitik) özellikleri olan, bir kuarterner amonyum bileşiğidir. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen transmitter ajan olan asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen

refleksleri inhibe eden bir bileşik olarak görünmüştür. Antikolinergikler, asetilkolinin bronş düz kasları üzerindeki muskarinik reseptörlerle etkileşimi sonucu meydana gelen hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artışını önlerler.  $Ca^{++}$  salıverilmesine, IP3 (inozitoltrifosfat) ve DAG (diasilgliserol)'den oluşan ikinci haberci sistemi aracılık etmektedir.

ATROVENT (ipratropium bromür) inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak, sistemik ilaç konsantrasyonlarıyla değil, bronş düz kasları üzerinde etki göstermeye yetecek lokal ilaç konsantrasyonlarıyla ortaya çıkar.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda elde edilen veriler ATROVENT'in (ipratropium bromür), havayolları mukus sekresyonu, mukosilyer klerens ya da gaz alışverişi üzerinde hiçbir zararlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı geri dönüşlü bronkospazmı olan hastalarda ölçümlü doz inhaleri kullanılarak yürütülen klinik çalışmalarda, akciğer fonksiyonunda 15 dakika içinde belirgin iyileşmeler oluşmuş ( $FEV_1$  %15 veya daha fazla artmıştır), bu iyileşme 1-2 saat içinde doruğa ulaşmış ve yaklaşık 4 saat kadar kalıcı olmuştur.

ATROVENT'in astıma bağlı akut bronkospazm tedavisindeki bronkodilatör etkisi, erişkinlerde ve 6 yaşından büyük çocuklarda yürütülen çalışmalar ile gösterilmiştir. ATROVENT bu çalışmaların çoğunluğunda, inhale bir beta<sub>2</sub>-agonist ile kombine halde uygulanmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

ATROVENT'in terapötik etkisi, solunum yollarındaki lokal aktivite sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bronkodilatasyon ve sistemik farmakokinetik parametrelerin zaman içindeki seyirleri, birbirine paralel gitmez.

İnhalasyondan sonra, formülasyona, cihaza ve inhalasyon tekniğine bağlı olmak üzere, genellikle dozun %10 ile %30'u akciğerde tutulur. Dozun büyük bölümü yutulur ve gastrointestinal kanala geçer.

Akciğerlerde tutulan doz bölümü, hızla dolaşıma geçer (dakikalar içinde).

Ana bileşiğin kümülatif renal atılımı (0-24 saat), intravenöz uygulanan dozun yaklaşık %46'sı, oral dozun %1'den daha az miktarı ve inhale edilen dozun yaklaşık %3 ila 13'üdür. Bu verilere dayanarak, oral ve inhale ipratropium bromür dozlarıyla total sistemik biyoyararlanımın, sırasıyla %2 ve %7 - %28 aralığında olduğu tahmin edilmektedir.

Bu durum dikkate alındığında, ipratropium bromür dozunun yutulan bölümü sistemik maruziyete önemli bir katkıda bulunmamaktadır.

#### Dağılım:

İlaç plazma proteinlerine minimal oranda bağlanır (%20'den düşük). Kuaterner amin olan ipratropium iyonu, kan-beyin bariyerini geçmez.

#### Biyotransformasyon:



İntravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %60'ı, başlıca konjugasyonla olmak üzere (%40), metabolize olur. İnhalasyondan sonra ise, sistemik olarak bulunan dozun yaklaşık %77'si ester hidrolizi (%41) ve konjugasyon (%36) ile metabolize edilir. İdrardaki başlıca metabolitler muskarinik reseptöre az miktarda bağlanır ve etkili olmadıkları kabul edilir.

#### Eliminasyon:

İpratropiumun ortalama total klerensi 2.3 l/dk ve renal klerensi 0.9 l/dk'dır. İpratropium bromürün HFA 134a ya da CFC propellanı ile birlikte inhalasyonundan sonra 24 saatlik kümülatif renal ekskresyonu, sırasıyla %12 ve %10 olmuştur.

Bir ekskresyon balans çalışmasında, ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşikler ve bütün metabolitler dahil olmak üzere) kümülatif renal ekskresyonu (6 gün), intravenöz uygulamadan sonra %72.1, oral uygulamadan sonra %9.3 ve inhalasyondan sonra %3.2 olmuştur. Feçes ile atılan total radyoaktivite, intravenöz uygulamadan sonra %6.3, oral uygulamadan sonra %88.5 ve inhalasyondan sonra %69.4 olmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra ilaca bağlı radyoaktivitenin ekskresyonu başlıca böbrek yoluyla olmaktadır. İlaça bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve metabolitler) eliminasyon yarı-ömrü 3.2 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değil.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İpratropium bromürün toksisitesi, şu çalışma tipleriyle kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır: oral, intravenöz, subkutan, intranazal ve/veya inhalasyon yolları ile akut, subkronik ve kronik toksisite, karsinojenite, üreme toksisitesi ve mutajenisite. Bu toksisite çalışmalarına dayanarak, sistemik antikolinergik yan etki olasılığı şu sırayla azalır: intravenöz>subkutan> oral >inhalasyon>intranazal.

Klinik öncesi çalışmalarda, ipratropium bromürün iyi tolere edildiği bulunmuştur. Sıçan ve farelerde yapılan iki yıllık karsinojenite çalışmaları, intranazal ipratropium için önerilen maksimum günlük insan dozunun yaklaşık 1.200 katına kadar dozlarda hiçbir karsinojenik aktivite göstermemiştir. Çeşitli mutajenisite testlerinin sonuçları negatiftir.

İpratropium bromürün fertilité, embriyo-fetotoksité ve peri-postnatal gelişme üzerindeki muhtemel etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yürütülmüştür.

Yüksek oral doz düzeyleri, yani sıçanlarda 1000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 125 mg/kg/gün, her iki türde de maternotoksik bulunmuştur . Sıçanlarda ise aynı zamanda fetal ağırlıkta azalma ile birlikte embriyo-fetotoksité de görülmüştür. Tedaviye bağlı malformasyon gözlenmemiştir.

Ölçülü doz aerosolün, teknik olarak mümkün en yüksek inhalasyon dozları (sıçanlarda 1,5 mg/kg/gün (insan eşdeğer dozu 0,24 mg/kg/gün) ve tavşanlarda 1,8 mg/kg/gün (insan eşdeğer dozu 0,576 mg/kg/gün), üreme üzerinde hiçbir advers etki göstermemiştir.

Bu dozlar, 2 mg veya 0,04 mg/kg (50 kg'lık vücut ağırlığına dayanır)'lık önerilen maksimum günlük insan dozunun (MRHDD) 6 ve 14 katıdır.

### **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

## **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
1N Hidroklorik asit  
Saf su

## **6.2 Geçimsizlikler**

ATROVENT ile koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür içeren disodyum kromoglikat inhalasyon solüsyonları, aynı nebulizör içinde birlikte uygulanmamalıdır.

## **6.3 Raf ömrü**

ATROVENT'in raf ömrü 24 aydır.

Bu ilaç koruyucu içermediğinden, her doz için yeni bir flakon kullanılmalı ve flakon uygulamadan hemen önce açılmalıdır. Flakon açılıp ilk kez kullanıldıktan sonra kalan çözelti atılmalıdır.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

15 - 30°C arasında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.  
Flakonları karton ambalajı içinde saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

ATROVENT düşük yoğunluklu polietilen (lupolen) malzemesinden yapılmış ve hacmi 2 ml olan 20 flakon içerir.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama için Madde 4.2'ye bakınız.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad. USO Center No:245  
K: 13-14  
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

## **8. RUHSAT NUMARASI**

99/43