

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYROLEN 250mcg/2ml amp 500mcg/2ml amp

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYROLEN, Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή 250mcg/2ml, 500mcg/2ml AMP (1DOSE).

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μιας δόσης των 2ml περιέχει 250 ή 500 mcg Ipratropium bromide (anhydrous).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZYROLEN ενδείκνυται στην θεραπεία της χρόνιας αναστρέψιμης απόφραξης των αεροφόρων οδών, ιδιαίτερα στην χρόνια βρογχίτιδα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Εκτός αν ο θεράπων ιατρός έχει δώσει διαφορετικές οδηγίες, συνιστώνται οι ακόλουθες οδηγίες:

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή 250mcg/2ml

Ενήλικες (και ηλικιωμένοι) και παιδιά ηλικίας 6-14 ετών:

1 φιαλίδιο 3-4 φορές ημερησίως.

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή 500mcg/2ml

Ενήλικες (και ηλικιωμένοι) και παιδιά ηλικίας άνω των 14 ετών:

1 φιαλίδιο 3-4 φορές ημερησίως.

Δεν συνιστάται η χρήση αυτών των περιεκτικοτήτων σε παιδιά κάτω των 14 ετών, λόγω μη επαρκών πληροφοριών.

Το περιεχόμενο του επόμενου φιαλιδίου πρέπει να εισπνέεται μετά παρέλευση τουλάχιστον δυο ωρών.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2mg στην οξεία φάση ή στη φάση συντήρησης.

Ημερήσιες δόσεις άνω των 2 mg πρέπει να δίνονται υπό ιατρική παρακολούθηση.

Τα φιαλίδια μιας δόσης πρέπει να αραιώνονται με φυσιολογικό όρο μέχρι τελικού όγκου

4ml.

Σε περίπτωση οξείας ή ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας (δυσκολία στην αναπνοή), η οποία δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς από τη λήψη πρόσθετων εισπνοών συνιστάται η άμεση επικοινωνία των ασθενών με τον ιατρό τους.

Το ZYROLLEN, σε διάλυμα για εισπνοές, μπορεί να χορηγηθεί με τη βοήθεια διαφόρων εκνεφωτών οι οποίοι κυκλοφορούν στο εμπόριο.

Όταν υπάρχει κεντρική παροχή οξυγόνου, το διάλυμα εισπνέεται καλύτερα όταν η ροή είναι 6-8 λίτρα/λεπτό.

Το ZYROLLEN, σε διάλυμα για εισπνοές, είναι κατάλληλο για παράλληλη εισπνοή με ένα βλεννολυτικό φάρμακο ή ένα β-διεγέρτη.

Ασθενείς που έχουν προδιάθεση για γλαύκωμα χρειάζονται προστασία των οφθαλμών (βλ. Κεφ. 4.4.).

4.3 Αντενδείξεις

Το ZYROLLEN αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ατροπίνη ή στα παράγωγά της ή σε άλλα συστατικά του προϊόντος.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιπλοκές από τους οφθαλμούς

Στην αρχή της χορήγησης πρέπει να υπάρχει στενή ιατρική παρακολούθηση, διότι έχει αναφερθεί πρόκληση παράδοξου βρογχόσπασμου.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες επιπλοκές από τους οφθαλμούς (π.χ. μυδρίαση, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, πόνος στους οφθαλμούς) όταν νεφελοποιημένο διάλυμα βρωμιούχου ιπρατροπίου μόνο του ή σε συνδυασμό με ένα β-αδρενεργικό αγωνιστή έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς.

Πόνος στους οφθαλμούς ή ενόχληση, θάμβος όρασης, οπτασίες ή χρωματιστές εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότος ή 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 συμβουλή ειδικού.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη σωστή χορήγηση του διαλύματος ZYROLLEN. Ιδιαίτερη φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται ώστε το διάλυμα ή το εκνέφωμα να μην έρχεται σε επαφή με τους οφθαλμούς. Συνιστάται όπως το νεφελοποιημένο διάλυμα χορηγείται μέσω επιστομίου. Εάν αυτό δεν υφίσταται και χρησιμοποιηθεί μάσκα για εκνεφωτές, αυτή θα πρέπει να εφαρμόζει πλήρως.

Ασθενείς που έχουν προδιάθεση για γλαύκωμα, θα πρέπει να προειδοποιούνται ειδικά για προστασία των οφθαλμών τους. Το ZYROLLEN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως.

Ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε ενοχλήματα γαστρεντερικής κινητικότητας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Είναι δυνατόν, τα β-αδρενεργικά και τα περιέχοντα ξανθίνες φάρμακα, να επιτείνουν τη βρογχοδιασταλτική επίδραση του ZYROLEN.

Το ZYROLEN έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα συχνά χορηγούμενα φάρμακα περιλαμβανομένων των συμπαθητικομιμητικών βρογχοδιασταλτικών, μεθυλοξανθινών, στεροειδών και χρωμογλυκικού νατρίου, χωρίς την εμφάνιση επιβλαβών αλληλεπιδράσεων.

Τα διαλύματα ZYROLEN και χρωμογλυκικού νατρίου δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τον ίδιο εκνεφωτή για αποφυγή δημιουργίας ιζήματος.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Παρά το γεγονός ότι στις προκλινικές μελέτες δεν διαπιστώθηκαν κίνδυνοι, η ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει εισέτι καθορισθεί. Η χρήση του φαρμάκου πρέπει να αναστέλλεται ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν έχει καθορισθεί η ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναφέρεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μη αναπνευστικής φύσης ήταν πονοκέφαλος (με ή χωρίς έμετο), ναυτία, ξηρότητα του στόματος και ερεθισμός του φάρυγγα.

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μετά την χορήγηση του ZYROLEN διαλύματος για εισπνοή. Περιγράφηκαν σπάνιες περιπτώσεις κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος, βρογχόσπασμου και στοματοφαρυγγικού οιδήματος.

Λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης του ZYROLEN (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) οι αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών, διαταραχές προσαρμογής της όρασης, ενοχλήματα γαστρεντερικής κινητικότητας και κατακράτηση ούρων είναι σπάνιες και αναστρέψιμες, αν και ο κίνδυνος της κατακράτησης ούρων μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη του ουρηθρικού στομίου. Δυσκοιλιότητα έχει αναφερθεί σπάνια.

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς (βλ. Ειδικές Προφυλάξεις).

Όπως με άλλα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, έχει αναφερθεί βήχας και σπανιότερα παράδοξος βρογχόσπασμος.

4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα σύμπτωμα υπερδοσολογίας δεν έχει περιγραφεί. Με βάση το ευρύ θεραπευτικό φάσμα και την τοπική χορήγηση του ZYROLEN διαλύματος για εισπνοές, δεν αναμένεται κανένα σοβαρό αντιχολινεργικό σύμπτωμα.

Μπορεί να εμφανιστούν ασήμαντες συστηματικές εκδηλώσεις αντιχολινεργικής φύσης συμπεριλαμβανομένων της ξηρότητας του στόματος, των αναστρέψιμων διαταραχών προσαρμογής και της ταχυκαρδίας.

Εάν είναι ανάγκη συνιστάται συμπτωματική αντιμετώπιση.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

ΚΩΔΙΚΟΣ ATC: R03BB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Το ZYROLEN είναι ένα τεταρτοταγές παράγωγο του αμμωνίου με αντιχολινεργικές (παρασυμπαθητικολυτικές) ιδιότητες. Σε προκλινικές μελέτες φαίνεται, ότι μέσω του παρασυμπαθητικού αναστέλλει αντανακλαστικά ανταγωνιζόμενο τη δράση της ακετυλοχολίνης, τη μεταβιβαστική ουσία που απελευθερώνεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο.

Τα αντιχολινεργικά παρεμποδίζουν την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (κυκλικό GMP), που οφείλεται στην αλληλεπίδραση της ακετυλοχολίνης με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων.

Η βρογχοδιαστολή που ακολουθεί την εισπνοή ZYROLEN είναι αποτέλεσμα κυρίως τοπικής και όχι συστηματικής δράσης.

Προκλινικά και κλινικά στοιχεία δεν υποδηλώνουν επιβλαβή δράση του ZYROLEN στην απέκκριση της βλέννης στους αεραγωγούς, στη βλεννοκροσωτή κάθαρση ή στην ανταλλαγή αερίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία απορροφάται πολύ γρήγορα μετά από του στόματος εισπνοή. Μετά την εισπνοή η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι το 7% της δόσης.

Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι υπολογίστηκαν από τα επίπεδα στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Μία ταχεία διφασική μείωση παρατηρείται για το ιπρατρόπιο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ήταν περίπου 1.6 ώρες. Μετά απο ραδιοεπισήμανση ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου και των μεταβολιτών του βρέθηκε να είναι 3.6 ώρες. Οι κύριοι μεταβολίτες που βρέθηκαν στα ούρα έχουν ασθενή σύνδεση με το μουσκαρινικό υποδοχέα. Η ολική κάθαρση της δραστικής ουσίας είναι 2.3 λίτρα/λεπτό. Περίπου 40% της κάθαρσης είναι νεφρική (9 λίτρα/λεπτό), 60% μη-νεφρική π.χ. κυρίως ηπατομεταβολική. Ο όγκος κατανομής (Vz) είναι 338 λίτρα (με αντιστοιχία περίπου 4.6 λίτρα/χγρ).

Η νεφρική απέκκριση της δραστικής ουσίας είναι 46% της δόσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και 3% της δόσης μετά από του στόματος χορήγηση. Το φάρμακο έχει ελάχιστη (<20%) σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Το ιόν του ιπρατροπίου δεν διέρχεται δια του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, λόγω της τεταρτοταγούς αμινικής δομής του μορίου.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Έχει μελετηθεί η οξεία τοξικότητα, με περιόδους παρατήρησης 14 ημερών σε μερικά είδη τρωκτικών και μη τρωκτικών. Όταν χορηγείται με εισπνοή, η ελάχιστη θανατηφόρος δόση σε ινδικό χοιρίδιο ήταν 199mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι με δόσεις των 11.5 mcg/l/hr q.i.d. ή 48mcg/kg/4hr, σε επίμυς. Η από του στόματος και ενδοφλέβια LD₅₀ ήταν αρκετά υψηλότερη από την ελάχιστη θανατηφόρο δόση κατά την εισπνοή. Η LD₅₀ κυμάνθηκε από 2050 mg/kg σε ποντίκια (από του στόματος χορήγηση) ως 17.5mg/kg σε σκύλους (ενδοφλέβια χορήγηση). Η σχετικά χαμηλή από του στόματος τοξικότητα σε σύγκριση με την υψηλότερη ενδοφλέβια τοξικότητα αντανακλά τη χαμηλή γαστρεντερική απορρόφηση.

Έχουν γίνει μελέτες με ημερήσια χορήγηση σε επίμυς κουνέλια, σκύλους και πίθηκους *macaca mulata* (rhesus) [55-79]. Σε μελέτες εισπνοής με διάρκεια ως 6 μηνών σε επίμυς, σκύλους και πίθηκους *macaca mulata* (rhesus) το επίπεδο μη-παρατήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν 0.252 mg/kg/ημέρα, 0.18 mg/kg/ημέρα και 0.8 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα. Καμία βλάβη σχετιζόμενη με την ουσία δεν παρατηρήθηκε μετά από ιστοπαθολογική μελέτη στο βρογχοπνευμονικό παρέγχυμα. Στους επίμυς, το NOAEL μετά από 18 μήνες χορήγησης ήταν 0.5 mg/kg/ημέρα.

Ένα υδατικό διάλυμα ZYROLEN (48 mcg/kg/4hr) ήταν τοπικά καλά ανεκτό όταν χορηγήθηκε με εισπνοή σε επίμυς.

Ενεργός αναφυλαξία ή παροδικές δερματικές αναφυλακτικές αντιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια.

In vitro μελέτες της μεταλλαξιογένεσης σε βακτηρίδια (Ames test) δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυνατότητα. Τα αποτελέσματα in vivo μελετών (μικροπυρηνική δοκιμασία, κυριαρχική θανατηφόρος δοκιμασία σε ποντίκια, δοκιμασία κυτταρογένεσης σε κύτταρα μυελού των οστών του κινέζικου χάμστερ) δεν έδειξαν αύξηση της ταχύτητας των χρωμοσωματικών αποκλίσεων.

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

Έχουν γίνει μελέτες σε επίμυς, ποντίκια και κουνέλια για διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του ZYROLEN στη γονιμότητα, εμβρυοτοξικότητα και περι/μετα εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Ακόμη και τα υψηλότερα χρησιμοποιούμενα επίπεδα δόσεων από του στόματος (1000 mg/kg/ημέρα στους επίμυς και 125 σε κουνέλια) τα οποία ήταν μητροτοξικά, δεν προκάλεσαν παραμορφώσεις στους απογόνους.

Οι τεχνικώς δυνατές, υψηλότερες δόσεις του αερολύματος για εισπνοή σταθερών δόσεων, 1.5mg/kg/ημέρα σε επίμυς και 1.8mg/kg/ημέρα σε κουνέλια, δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Sodium chloride, Hydrochloric acid 1N to pH, Water for injection.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Κάθε κουτί περιέχει 10 ή 30 φιαλίδια μιας δόσης των 250mcg/2ml ή των 500mcg/2ml.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα φιαλίδια μιας δόσης προορίζονται αποκλειστικά για εισπνοές και εισπνέονται μέσω ειδικών εκνεφωτών. Δεν πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

Βιομηχανία Φαρμάκων

21° χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ. 210 81 61 802

Fax. 210 81 61 587

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

250mcg/2ml: 27447/23-4-2008

500mcg/2ml: 27448/23-4-2008

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

250mcg/2ml: 23-4-2008

500mcg/2ml: 23-4-2008

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2011