

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent® 0,25 mg/ml sumutinliuos kerta-annossäiliössä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidimonohydraatti 0,261 mg/ml joka vastaa ipratropiumbromidia 0,25 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos kerta-annossäiliössä
Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Suhteellisen vaikeiden kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien, kuten kroonisen bronkiitin, emfyseeman ja astman, bronkospasmolyttinen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos on aina sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan. Potilaan tulisi käydä säännöllisin väliajoin lääkärin vastaanotolla.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Suositeltava annos on 2 ml (0,5 mg, 1 kerta-annossäiliö) inhaloituna 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Suositteluja vuorokausiannoksia ei pitäisi ylittää akuutin kohtauksen hoidossa tai ylläpito-hoidossa. Käytettäessä suositeltuja vuorokausiannoksia suurempia annoksia, sen tulisi tapahtua lääkärin valvonnassa.

Yksi kerta-annossäiliö sisältää 2 ml sumutinliuosta.

Sumutinliuos inhaloidaan lääkesumuttimella. Sumutinliuos on käyttövalmis sellaisenaan. Haluttaessa suurempaa tilavuutta se voidaan laimentaa fysiologisella natriumkloridiliuksella 3-4 ml:n tilavuuteen. Saostumisvaaran vuoksi Atrovent- ja dinatriumkromoglikaattiliuoksia ei saa antaa yhtäaikaan samalla lääkesumuttimella.

Inhaloitava liuos valmistetaan erikseen jokaista käyttökertaa varten ja käyttämätön liuos heitetään inhaloinnin jälkeen pois.

Suositteluja annoksia ei tulisi ylittää, koska lisäannosten tarve on merkki taudin pahenemisesta. Tällaisessa tapauksessa tulee konsultoida erikoislääkärinä uuden hoito-ohjelman määrittämiseksi. Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea, hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai muille valmisteeseen sisällyttäville aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent-valmisteita potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma, tai potilaille, joiden virtsantulo on vaikeutunut esimerkiksi prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriöitä.

Välittömiä yliherkkyysoireita saattaa esiintyä; urtikariaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmeja, suunielun turvotusta ja anafylaksiaa on raportoitu harvoin.

Silmäkomplikaatiot

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu ilmenneen yksittäisissä tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa. Potilaille tulee opettaa sumutinliuoksen oikea käyttö, jotta liuosta ei joutuisi silmiin. Sumutteena annettava liuos suositellaan annettavaksi suukappaleen kautta. Jos suukappaletta ei voida käyttää, sen sijasta käytettävän kasvomaskin tulee sopia potilaalle hyvin. Erityisesti glaukoomataipumuksen omaavia potilaita tulee neuvoa suojaamaan silmät inhaloinnin ajaksi.

Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset sidekalvon kongestiosta ja sarveiskalvon turvotuksesta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja konsultoida välittömästi erikoislääkärää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasymptomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumbromidin bronkodilatoivaa vaikutusta.

Riski silmäpaineen äkillisestä noususta saattaa kasvaa ahdaskulmaglaukoomapotilailla silloin, kun ipratropiumbromidia ja beetasymptomimeettiä annetaan sumutteena samanaikaisesti.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Fertilitteetti:

Prekliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Raskaus:

Atroventin turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Raskauden aikaisesta käytöstä saatavia etuja tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja vastaan. Prekliiniset kokeet eivät ole osoittaneet valmisteella olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaatio- tai intranasaaliannon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut annokset ihmisille.

Imetys:

Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Vaikka ipratropiumbromidin kaltaiset rasvaan liukenemattomat kvaternääriset kationit erittyvät äidinmaitoon, on epätodennäköistä, että inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidossa merkittäviä määriä lapseen. Atrovent valmisteeseen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteeseen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, silmän akkommodaatiohäiriöitä, mydriaasia tai näkökyvyn hämärtymistä. Siksi suositellaan

varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos edellä mainittuja haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Atrovent-valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikilla inhaloitavilla lääkkeillä, Atrovent-valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky, kurkun ärsytys, yskä, suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja heitehuimaus.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

Hermosto

Yleinen heitehuimaus, päänsärky

Silmät

Melko harvinainen ahdaskulmaglaukooma, mydriaasi, kohonnut silmänsisäinen paine, silmäkipu, hämärtyneet näkö, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon verentungos, sarveiskalvon turvotus

Harvinainen silmän akkommodaatiohäiriöt

Sydän

Melko harvinainen palpitaatio, supraventrikulaarinen takykardia

Harvinainen eteisvärinä, sydämen syketiheyden nopeutuminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen yskä, kurkun ärsytys

Melko harvinainen bronkospasmi, paradoksaalinen bronkospasmi, nielun turvotus, laryngospasmi, kurkun kuivuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, suun kuivuus, pahoinvointi

Melko harvinainen ripuli, ummetus, oksentelu, stomatiitti, suun turvotus

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma, kutina

Harvinainen urtikaria

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen virtsaumpi

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyviä spesifisiä oireita ei ole todettu. Atrovent-valmisteen paikallisesta antotavasta ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen vakavien antikolinergisten oireiden esiintyminen on epätodennäköistä. Vähäisiä antikolinergisestä vaikutuksesta johtuvia oireita, joita saattaa esiintyä, ovat suun ja nenän limakalvojen kuivuminen, akkommodaatiohäiriöt ja takykardia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikolinergiset astmainhalaatiot, ATC-koodi: R03BB01

Ipratropiumbromidi on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasymptolyttisiä) vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa Ca^{++} intrasellulaarisen pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta.

Atrovent-valmisteen (ipratropiumbromidi) inhaloinnin jälkeen tapahtuva bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen, eikä valmisteella ole systeemistä vaikutusta.

Atrovent-valmisteiden vaikutus alkaa 20 minuutin kuluessa, vaikutuksen huippu saavutetaan 1–2 tunnissa ja vaikutus kestää useimmissa potilaissa 4-6 tuntia.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu Atrovent-valmisteen keuhkoputkia laajentava vaikutus astmaan liittyvän akuutin bronkospasmin hoidossa. Useimmissa tutkimuksissa Atrovent-valmiste annettiin yhdessä inhaloitavan beeta-agonistin kanssa.

Atrovent-valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta hengitysteiden limakalvoeritykseen, mukosiliaariseen puhdistumaan eikä kaasujen vaihtoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Bronkodilataation ajankohta ja systeeminen farmakokinetiikka eivät ole yhteydessä toisiinsa.

Inhalaation jälkeen, lääkemuodosta ja inhalaatiotekniikasta riippuen, 10-30 % annoksesta kulkeutuu keuhkoihin. Suurin osa annoksesta niellään.

Keuhkoihin kulkeutuva ipratropiumbromidi imeytyy muutamassa minuutissa.

Kanta-aineen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0-24 h) on noin 46 % laskimoon annon jälkeen, alle 1 % oraalisen annon jälkeen ja noin 3-13 % inhalaation jälkeen. Niellyn ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus on arvioitu 2 %:ksi ja inhaloidun 7-28 %:ksi.

Ipratropiumbromidin niellyillä annoksilla ei ole merkityksellistä systeemistä vaikutusta.

Ipratropiumbromidi inhalaation jälkeen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen 24 tunnin aikana oli noin 12 % käytettäessä freonitonta ponneainetta sisältävää valmistetta ja 10 % käytettäessä freonia sisältävällä valmisteella.

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti, lasku on bifaasinen.

Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 176 litraa (vastaa noin 2,4 l/kg).

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Ipratropium ei läpäise veri-aivo-estettä.

Ipratropiumbromidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 1,6 h.

Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Laskimoon annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu hapettumalla maksassa.

Eritymistutkimuksessa lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden (mukaan lukien pääyhdiste ja kaikki metaboliitit) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (6 päivää) oli 72,1 % laskimoon annon jälkeen, 9,3 % oraalisen annon jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta oli 6,3 % laskimoon annon jälkeen, 88,5 % oraalisen annon jälkeen ja 69,4 % inhaloinnin jälkeen. Siten pääosa lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta laskimoon annon jälkeen erittyi munuaisten kautta.

Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika (pääyhdiste ja metaboliitit) on 3,6 tuntia. Virtsan päämetaboliitit sitoutuvat heikosti muskariinireseptoreihin ja niitä voidaan pitää tehottomina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ipratropiumbromidin paikallista ja systeemistä siedettävyyttä on tutkittu useilla eri eläinlajeilla käyttäen useita eri antoreittejä.

Annettaessa inhalaationa urosmarsuille ipratropiumbromidin pienin tappava annos oli 199 mg/kg. Rotille teknisesti korkeimmat mahdolliset annokset (0,05mg/kg/4 h tai 160 ipratropiumbromidi-suihkausta, 0,02 mg/suihkaus) eivät aiheuttaneet kuolemaa.

Oraalinen LD₅₀ -arvo oli hiirelle 1585 mg/kg, rotalle 1925 mg/kg ja kanille 1920 mg/kg. Laskimoon annetun ipratropiumin LD₅₀ -arvo oli hiirelle 13,6 mg/kg, rotalle 15,8 mg/kg ja koiralle noin 18,2 mg/kg. Kliinisiä oireita olivat mydriaasi, suun limakalvon kuivuminen, hengenahdistus, vapina, kouristukset ja/tai takykardia.

Toistetun altistuksen toksisuustutkimuksia on tehty rotilla, kaneilla, koirilla ja reesusapinoilla. Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa ipratropiumbromidia annettiin inhalaationa, NOAEL-annos (no-observed adverse effect level) rotille oli 0,38 mg/kg/vrk, koirille 0,18 mg/kg/vrk ja reesusapinoille 0,8 mg/kg/vrk.

Intranasaalisella annolla koirille ei 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa 0,20 mg/kg/vrk annos aiheuttanut haitallisia vaikutuksia.

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro* (Ames testi) eikä *in vivo* (mikrotumatesti, dominantti letaali testi hiirellä, sytogeneettinen määritys kiinalaisen hamsterin luuydinsoluilla).

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

Tutkimuksia, joissa tutkittiin ipratropiumbromidin mahdollista vaikutusta fertiliteettiin, sikiötoksisuuteen ja peri/postnataalikehitykseen, on tehty hiirillä, rotilla ja kaneilla. Suuret oraaliset annokset kuten rotalle 1000 mg/kg/vrk ja kanille 125 mg/kg/vrk olivat emolle toksisia molemmissa lajeissa ja alkio/sikiötoksisia rotassa, aiheuttaen sikiön painon pienenemistä. Käyttöön liittyviä epämuodostumia ei havaittu. Suurimmat teknisesti mahdolliset inhalaatioissa käytetyt aerosoliannokset 1,5 mg/kg/vrk rotille ja 1,8 mg/kg/vrk kaneille eivät vaikuttaneet haitallisesti lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, kloorivetyhappo, puhdistettu vesi. Liuoksen pH 3,4

6.2 Yhteensopimattomuudet

Saostumisvaaran vuoksi Atrovent- ja dinatriumkromoglikaattiliuoksia ei saa annostella yhtäaikaan samalla lääkesumuttimella.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät muoviset (LDPE) 2 ml:n kerta-annossäiliöt. Kerta-annossäiliöt ovat 10 säiliön liuskassa, joka on pakattu alumiinilaminaattipussiin.

60 kerta-annossäiliötä (10 kerta-annossäiliötä liuskassa, 6 liuskaa)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Sumutinliuos on tarkoitettu inhaloitavaksi lääkesumuttimen avulla. Sumutinliuosta ei saa niellä eikä antaa parenteraalisesti. Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Liuskasta irrotetaan yksi säiliö, joka avataan taittamalla kärki irti. Kerta-annossäiliön sisältö puristetaan lääkesumuttimen säiliöön. Käyttämätön liuos heitetään inhaloinnin jälkeen pois. Kerta-annossäiliössä oleva sumutinliuos ei sisällä säilytysainetta, joten kerta-annossäiliön sisältö tulee käyttää mahdollisimman pian avaamisen jälkeen. Tarkemmat ohjeet pakkausselosteessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9681

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1988/03.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2010