

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent® 40 mikrog/annos inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 inhalaatiojauhekapseli sisältää 42 mikrog ipratropiumbromidimonohydraattia, joka vastaa 40 mikrog ipratropiumbromidia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Valkoinen tai lähes valkoinen hienojakoinen kiteinen jauhe. Inhalaatiojauhe on annosteltu koviin liivatekapseleihin. Kapseli on väriltään tumma oliivinvihreä/vaalea oliivinvihreä. Halkaisija noin 5,8 mm ja pituus noin 15,7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien, kuten kroonisen bronkiitin, emfyseeman ja astman, bronkospasmolyyttinen hoito

4.2 Annostus ja antotapa

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

Aikuisille ja yli 6-vuotiaille suositeltava annos on 1 kapseli inhaloituna 4 kertaa vuorokaudessa.

Inhalaatiojauhekapselit inhaloidaan inhalaattorilla, kapseleita ei saa niellä.

Suosittelava maksimivuorokausiannos on 6 jauhekapselia.

Suositteluja vuorokausiannoksia ei pitäisi ylittää akuutin kohtauksen hoidossa tai ylläpito-hoidossa.

Maksimivuorokausiannosta (240 mikrog) 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.

Kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon suositellaan Atrovent sumutinliuoksen käyttöä.

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

Silmäkomplikaatiot

Lääkkeenotossa pitää noudattaa huolellisuutta, jotta inhalaatiojauhetta ei joudu silmiin. Koska inhalaatiojauhe otetaan keuhkoihin inhalaattorin avulla sisäänhengityksen mukana, riski inhalaatiojauheen joutumisesta silmiin on kuitenkin vähäinen.

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 valmisteen oikea käyttö, jotta jauhetta ei joutuisi silmiin.

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.

Suosittelun enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 29,8 mg glukoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasymptomimeetit ja ksantiiniyhdistykset voivat voimistaa ipratropiumbromidin bronkodilatoivaa vaikutusta.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Fertiliteetti:

Prekliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei havaittu olevan haitallista vaikutusta 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 eikä 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-valmisteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen 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 kaikki inhaloitavat lääkkeet, 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 ($< 1/10000$), 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, hämärtynyt 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, laryngospasmi, nielun turvotus, kurkun kuivuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, suun kuivuus, pahoinvointi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma, kutina

Harvinainen urtikaria

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen virtsaumpi

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikolinergiset astmainhalaatiot, ATC-koodi: R03BB01
Atrovent inhalaatiojauheesta hyötyvät varsinkin ne potilaat, jotka eivät kykene käyttämään inhalaatioaerosoleja tai käyttävät niitä virheellisesti. Inhalaatiojauhe on annosteltu kapseleihin, joista se inhaloidaan joko M-inhalaattorin tai Ingelheim-inhalaattorin avulla.

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

Atrovent-valmiste (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.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella 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 % laskimonsisäisen 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 % freonitonta ponneainetta sisältävää valmistetta käytettäessä ja 10 % freonia sisältävää valmistetta käytettäessä.

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 % laskimonsisäisen 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 laskimonsisäisen 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 määrittäminen 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

Vedetön glukoosi 4,96 mg/annos

6.2 Yhteensopimattomuudet

-

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytetään alle 25 °C.

Pakkauksessa tai inhalaattorissa olevia jauhekapseleita ei saa säilyttää auringonvalossa eikä korkeassa lämpötilassa.

Alumiinifoliosta irrotettuja jauhekapseleita voidaan säilyttää inhalaattorissa korkeintaan 3 vuorokautta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 jauhekapselia alumiinifoliossa + M-inhalaattori
100 jauhekapselia alumiinifoliossa + Ingelheim-inhalaattori
100 jauhekapselia alumiinifoliossa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9506

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.1987/03.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2010