

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent ECO® 20 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (suihke) sisältää 21 mikrog ipratropiumbromidia, joka vastaa 20 mikrog vedetöntä ipratropiumbromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien, kuten kroonisen bronkiitin, emfyseeman ja astman, bronkospasmolyttinen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Potilaan pitäisi käydä säännöllisin väliajoin lääkärin vastaanotolla. Suositeltuja vuorokausiannoksia ei pitäisi ylittää akuutin kohtauksen hoidossa tai ylläpito-hoidossa. Aikuisille ja yli 6-vuotiaille lapsille suositellaan seuraavaa annostusta:

2 inhalaatiota (suihketta) 4 kertaa vuorokaudessa.

Maksimivuorokausiannosta 12 inhalaatiota ei tulisi ylittää, koska lisäannosten tarve on merkki siitä, että muita hoitoja saatetaan tarvita.

Jos hoidon tuloksena ei saavuteta huomattavaa paranemista tai potilaan tila huononee, täytyy ottaa yhteys lääkäriin uuden hoito-ohjelman määrittämiseksi. Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea (hengittämisvaikeus), hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon voidaan käyttää Atrovent sumutinliuosta.

Valmisteen käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole riittävästi tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

Atroventia eivät saa käyttää potilaat, jotka ovat yliherkkiä atropiinille tai sen johdannaisille tai muille valmisteen sisältämille aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Atrovent-valmistetta potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukoom, tai potilaille joiden virtsantulo on vaikeutunut esimerkiksi prostatahypertrofian

tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriöitä.

Atrovent inhalaatiosumute voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa välittömiä yliherkkyysoireita, kuten nokkosihottumaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmeja ja suu-nielu alueen edeemaa ja anafylaksiaa.

Silmäkomplikaatiot:

Lääkkeenotossa pitää noudattaa huolellisuutta, jotta inhalaatiosumutetta ei joudu silmiin. Koska inhalaatiosumute otetaan suukappaleen kautta ja annoksen laukaisu tapahtuu manuaalisesti, riski sumutteen joutumisesta silmiin on kuitenkin vähäinen.

Yksittäisiä silmäkomplikaatioita (kuten mydriaasia, silmänsisäisen paineen kasvua, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua) on raportoitu esiintyneen tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa. Siksi potilaille tulee opettaa inhalaatiosumutteen oikea käyttö.

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 erikoislääkärinä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasymptomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumbromidin keuhkoja laajentavaa vaikutusta.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Fertilitteetti:

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

Raskaus:

Atrovent-valmisteen raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ihmiselle ei ole osoitettu. Valmisteen käytön edut varmistetun tai epäillyn raskauden aikana pitää suhteuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuviin riskeihin. Prekliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet valmisteella olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia, kun huomattavasti ihmisille suositeltua annosta suurempia annoksia on käytetty inhalaationa tai nenän kautta.

Imetys:

Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Vaikka rasvaan liukenemattomat kvaternääriset kationit erittyvät äidinmaitoon, on epätodennäköistä, että inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidossa merkittäviä määriä lapseen. Kuitenkin Atrovent-valmistetta, kuten minkä tahansa lääkettä, tulisi käyttää varoen imettävien äitien hoitoon.

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 ($< 1/10\ 000$), 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, laryngospasmi, nielun turvotus, kurkun kuivuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, suun kuivuus, pahoinvointi

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

Iho ja ihonalainen kudos

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 ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen vakavien antikolinergisten oireiden esiintyminen on epätodennäköistä. Vähäisiä antikolinergisesta vaikutuksesta johtuvia oireita, kuten suun kuivuminen, akkommodaatiohäiriöt ja sydämen tiheälyöntisyys saattaa esiintyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikolinergiset astmainhalaatiot, ATC-koodi R03BB01

Ipratropiumbromidi on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasymptolyyttisiä) 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.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella Atrovent-valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta hengitysteiden limakalvoeritykseen, mukosiliaariseen puhdistumaan eikä kaasujen vaihtoon.

Aikuisille astma- ja keuhkohtaumapotilaille sekä astmaattisille lapsille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidon kesto oli enintään 3 kuukautta, verrattiin Atrovent ECon freonitonta ja Atroventin freonia sisältävää koostumusta. Tehdyt tutkimukset osoittivat, että nämä kaksi koostumusta ovat terapeuttisesti samanarvoisia.

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

Kontrolloiduissa 90 päivää kestäneissä tutkimuksissa, jotka tehtiin potilaille, joilla oli astmaan liittyvä bronkospasmi, huomattavaa keuhkotoimintojen parannusta (FEV_1 suureni 15 %:lla) esiintyi 51 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Atrovent ECO -valmiste (ipratropiumbromidi) terapeuttinen teho perustuu paikalliseen vaikutukseen hengitysteissä ja on riippumaton aktiiviaineiden farmakokinetiikasta.

Inhalaation jälkeen keuhkoihin kulkeutuu 10 – 30 % annoksesta, riippuen lääke muodosta ja inhalointitekniikasta. Suurin osa annoksesta niellään. Ipratropiumbromidi imeytyy nopeasti hengitysteistä. 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 kokonaisuhyötyosuus 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 sisältävällä valmisteella ja 10 % 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. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,6 tuntia. 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 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 ipratropiumbromidisuihkausta, 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 määrittely kiinalaisen hamsterin luuydinsoluilla).

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisiä 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

Norfluraani (HFA 134a), etanoli, puhdistettu vesi, vedetön sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

Suojaa suoralta auringonvalolta, kuumuudelta. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Inhalaatiosumute 10 ml (200 annosta) suukappaleineen.

Liuos on 17 ml:n painesäiliössä, joka on ruostumatonta terästä ja jossa on 50 mikrolitran annosteluventtiili.

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

16493

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2001/03.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2010