

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent[®] Nasal 21 mikrog/annos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidi 21 mikrog/annos.

Atrovent Nasal 21 mikrog/annos nenäsumute on pakattu pumppupulloon, josta jokaisella painalluksella vapautuu 70 mikrolitraa liuosta, jonka vahvuus on 0,3 mg/ml.

Vaikuttava aine on valmisteessa monohydraattina.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos, jonka pH on 4,0 - 5,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen ja ei-allergisen riniitin symptomaattinen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavallinen annos aikuisille on 2 suihketta kumpaankin sieraimen 2 - 3 kertaa päivässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai muille valmisteeseen sisällyttäville aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Atrovent Nasal nenäsumutetta potilaille, jotka sairastavat ahdaskulmaglaukoomaa tai potilaille, joiden virtsantulo on vaikeutunut esimerkiksi prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriöitä.

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

Atrovent Nasal -valmiste sisältää (antimikrobista) säilytysainetta bentsalkoniumkloridia, joka saattaa ärsyttää nenän limakalvoa.

Silmäkomplikaatiot

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu ilmenneen yksittäisissä tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on sumutettaessa joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa. Siksi potilaille pitää neuvoa nenäsumutteen oikea käyttö.

Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värähtelien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset side- ja sarveiskalvon kongestiosta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla

silmätipoilta ja konsultoida välittömästi erikoislääkärää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atrovent Nasal nenäsumutteen samanaikaisen käytön muiden ympärivuotisen riniitin hoitoon käytettävien lääkkeiden kuten antihistamiinien, vasokonstriktoreiden tai nenään annettavien steroidien kanssa ei ole osoitettu lisäävän haittavaikutusten esiintyvyyttä.

Atrovent nenäsumute imeytyy hyvin vähän systeemiseen verenkiertoon. Vähäinen additiivinen yhteisvaikutus on kuitenkin mahdollista muiden samanaikaisesti käytettyjen antikolinergisten lääkeaineiden kanssa, esim. ipratropiumbromidia sisältävien inhalaatiosumutteiden kanssa.

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 nenäsumutteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Todetun tai epäillyn raskauden aikaisesta käytöstä saatavia etuja tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja vastaan. Prekliinisissä tutkimuksissa valmisteella ei kuitenkaan ole todettu olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaation tai intranasaalisen annon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin ihmisille suositeltavat annokset.

Imetys:

Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Vaikka ipratropiumbromidin kaltaiset lipidiliukoiset kationit erittyvät äidinmaitoon, on epätodennäköistä, että valmiste kulkeutuisi intranasaalisesti annettaessa merkittävässä määrin lapseen. Atrovent Nasal nenäsumutteen 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 Nasal -valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki nenään sumutettavat lääkkeet, Atrovent Nasal -valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat nenäverenvuoto, nenän limakalvon kuivuminen, päänsärky, epämiellyttävä tuntemus nenässä ja kurkun ärsytys.

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 päänsärky
Melko harvinainen heitehuimaus

Silmät

Melko harvinainen silmän akkommodaatiohäiriöt, mydriaasi, lisääntynyt silmänsisäinen paine, glaukooma, silmäkipu, hämärtynyt näkö, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon verentungos, sarveiskalvon turvotus

Sydän

Melko harvinainen supraventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä, sydämen syketiheyden nopeutuminen
Harvinainen palpitaatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen nenäverenvuoto, nenän limakalvon kuivuus, kurkun ärsytys, epämukava tunne nenässä,
Melko harvinainen bronkospasmi, laryngospasmi, nieluturvotus, kurkun kuivuminen

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen suutulehdus, pahoinvointi, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, suun turvotus, suun kuivumien

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma
Harvinainen urtikaria, kutina

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen virtsaumpi

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyviä spesifisiä oireita ei ole osoitettu. Atrovent nenäsumutteen 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: Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet,
ATC-koodi: R01AX03

Ipratropiumbromidi, atropiinin kvaternäärinen ammoniumjohdos, on antikolinerginen lääke. Intranasaalisesti käytettynä ipratropiumbromidilla on paikallinen parasympaattinen salpausvaikutus, mikä vähentää nenän limarauhasten liiallista vetistä eritystä. Kliiniset tutkimukset ympärivuotista nuhaa sairastaville potilaille osoittivat, että Atrovent Nasal nenäsumute esti metakoliinilla indusoitua nenäeritystä. Vaikutus alkoi 15 minuutissa ja teho riippui annoksesta. Vaikutuksen kesto oli myös annoksesta riippuvainen.

Allergisesta nuhasta kärsiville aikuisille tehdyssä, 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, annos 168 mikrog/sierain 2 kertaa päivässä oli hyvin siedetty ja tehokas.

Allergista ja ei-allergista ympärivuotista nuhaa sairastaville tehdyt kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ipratropiumbromidi estää vuotavan nuhan oireita sekä vähentää nuhan kestoa. Kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa annettiin Atrovent Nasal nenäsumutetta 21 µg/annos kahdesti päivässä, osoitettiin, että annoksella 42 µg/sierain Atrovent Nasal oli tehokkaampi ei-allergisen kuin allergisen ympärivuotisen nuhan hoidossa. Ipratropiumbromidilla nenäsumutteena käytettäessä ei ollut vaikutusta hajuasteisiin, nenän mukosiliaariseen toimintaan tai nenän ilmaa kosteuttavaan ja lämpötilaa tasaavaan vaikutukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Ipratropium imeytyy nenän limakalvolta nopeasti, mutta vain vähäisessä määrin Terveiden vapaaehtoisten elimistöstä alle 10 % nenään annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana. Ipratropiumin systeeminen imeytyminen kokeellisesti aiheutetun ylähengitystietulehduksen johdosta tulehtuneiden nenän limakalvojen läpi ei muutu. Kun ipratropiumia annettiin terveille ja infektoituneille nenään kerran tai neljästi päivässä, 6-8 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Kun valmistetta käytettiin pitkään nuhapotilaille, virtsaan erittyneen muuttumattoman ipratropiumin määrä 24 tunnin aikana vakaassa tilassa oli 4-6 % annoksesta. 50 % annoksesta erittyy virtsaan laskimoon annon jälkeen, joten nenään annetun ipratropiumin arvioitu hyötyosuus on alle 20 %.

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen mitatuista lääkeaineen pitoisuuksista plasmassa.

Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti ja bifaasisesti. Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 176 litraa (2,4 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %).

Ipratropiumin ei ole havaittu läpäisevän veri-aivoestettä.

Ipratropiumin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 1,6 h. Vaikuttavan aineen kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Laskimonsisäisen annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu hapettamalla 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. 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

Natriumkloridi, bentsalkoniumkloridi, dinatriumedetaatti, kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi q.s. ad pH 4,7, puhdistettu vesi q.s.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun pakkauksen käyttöaika on 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytetään tiiviisti suljettuna huoneenlämmössä (15-25°C). Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

Atrovent Nasal 21 mikrog/annos nenäsumute on pakattu ruskeaan, lasiseen 15 ml:n pumppupulloon, josta saadaan noin 180 annosta.

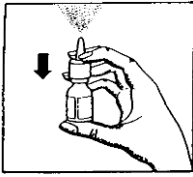
6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Käyttöohje

Lue käyttöohje huolellisesti ja noudata annettuja ohjeita.

1. Poista muovisuojus

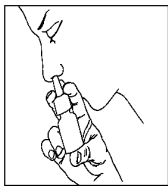
2. Käyttäessäsi sumutuspulloa ensimmäistä kertaa sumuta muutamia suihkeita ilmaan kunnes saat tasaisen suihkeen (ks. kuva 1).



(fig. 1)

Seuraavia annoksia ottaessasi sumutuspullo on heti käyttövalmis. Niistä nenä kunnolla ennen kuin käytät nenäsumutetta.

3. Aseta sumutuspullon nenäkappale sieraimeen ja sumuta yksi suihke (ks. kuva 2).



Kuva 2

Toista sama toimenpide toisessa sieraimessa. Sumutettuasi annoksen hengitä rauhallisesti nenän kautta sisään.

4. Aseta muovisuojus paikalleen nenäsumutteen käytön jälkeen.

Älä ota ylimääräisiä annoksia äläkä lopeta Atrovent Nasal nenäsumutteen käyttöä neuvottelematta lääkärin kanssa.

Jos suihketta joutuu vahingossa silmiin, pitää silmät huuhtoa välittömästi haalealla vedellä.

Puhdistus

Puhdista nenäkappale säännöllisesti. Poista muovisuojus. Pidä nenäkappaletta juoksevassa lämpimässä vedessä minuutin ajan. Ravistele vesi pois ja anna kuivua. Aseta muovisuojus paikalleen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11639

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.1994 / 24.08.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2010