

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent® comp. sumutinliuos kerta-annossäiliössä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vedetön ipratropiumbromidi 0,125 mg/ml ja fenoterolihydrobromidi 0,312 mg/ml. Yksi kerta-annos (4 ml) sisältää 0,5 mg vedetöntä ipratropiumbromidia ja 1,25 mg fenoterolihydrobromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos kerta-annossäiliössä
Kirkas, väritön tai lähes väritön neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- a) Akuutin astmakohtauksen oireenmukainen hoito.
Oireenmukainen hoito keuhkoastmassa ja muissa kroonisissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa.
- b) Rasitusastman ehkäisy.

Samanaikaista anti-inflammatorista hoitoa tulisi harkita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Aikuisille ja yli 14-vuotiaille lapsille suositellaan seuraavia annoksia:

- a) *Akuutit astmakohtaukset ja oireenmukainen hoito keuhkoastmassa ja muissa kroonisissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa, kuten keuhkohtaumataudissa (COPD)*
Akuutissa astmakohtauksessa inhaloidaan 4 ml (1 kerta-annos; 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 1,25 mg fenoteroli-hydrobromidia). Tämä annos yleensä riittää, etenkin keskivaikeiden ja vaikeiden astmakohtausten sairaalahoidossa sekä keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin koti- tai sairaalahoidossa. Jos erittäin vaikean astmakohtauksen oireiden lievittämiseen tarvitaan 2 kerta-annosta, ne tulisi antaa lääkärin valvonnassa.
- b) *Rasitusastman ehkäisy*
Suositeltava annos on 4 ml (1 kerta-annos; 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 1,25 mg fenoterolihydrobromidia) ennen altistusta.

Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Sumutinliuos inhaloidaan respiraattorilla tai lääkesumuttimella. Haluttaessa suurempaa tilavuutta sumutinliuos voidaan laimentaa fysiologisella natriumkloridiliuoksella. Keuhkoihin tai systeemisesti perille pääsevä annos riippuu käytetyn lääkesumuttimen tehokkuudesta, ja annos saattaa olla suurempi verrattuna inhalaatiosumutteena (Atrovent comp. ECO) otettuun annokseen.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys fenoterolihydrobromidille, atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai muille

valmisteeseen sisällyttäville aineille. Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia tai takyarytmia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent comp:ia seuraavissa tilanteissa etenkin suuria annoksia käytettäessä: Diabetes mellitus silloin, kun hoitotasapaino on huono, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vakava orgaaninen sydän- tai verisuonisairaus, hypertyreosi, feokromosytooma, ahdaskulmaglaukooma, tai potilaat, joiden virtsantulo virtsateistä on vaikeutunut (esim. prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi).

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokaleemiaa.

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat ovat alttiimpia saamaan häiriöitä ruoansulatuskanavan motiliteetissa.

Jos bronkokonstriktio jatkuu beeta₂-agonisti-annosten lisäystä pitkäaikaisesta käytöstä huolimatta, kyseessä saattaa olla taudin hallinnan heikentyminen. Tällöin potilaan hoito-ohjelma ja erityisesti anti-inflammatorisen (inhaloitavat glukokortikoidit) lääkityksen riittävyys pitäisi arvioida uudelleen. Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea, hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Muita beetasympatomimeettejä pitää käyttää Atrovent comp. sumutinliuoksen kanssa vain lääkärin valvonnassa.

Sympatomimeettisillä lääkkeillä, kuten Atrovent comp. -valmisteella, on kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Markkinoille tulon jälkeen saadusta käyttökokemuksesta ja kirjallisuudesta on saatu näyttöä, että beeta-agonistien käyttöön voi liittyä harvinaista sydänlihaksen iskemiaa. Potilaita, joilla on vakava sydänsairaus (esim. iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriö tai vakava sydämen vajaatoiminta) ja jotka käyttävät Atrovent comp. -valmistetta, on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä on rintakipua tai muita pahenevan sydänsairauden oireita. Oireiden kuten hengenahdistuksen ja rintakivun arviointiin pitää kiinnittää huomiota, koska ne voivat olla joko hengitys- tai sydänperäisiä.

Silmäkomplikaatiot

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa.

Silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset sidekalvon kongestiosta ja sarveiskalvon turvotuksesta johtuen, saattavat olla oireita akuutista ahdaskulmaglaukoomasta. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta sekä konsultoida tarvittaessa erikoislääkäriä.

Potilaille tulee opettaa sumutinliuoksen oikea käyttö, jotta liuosta ei joutuisi silmiin. Sumutinliuos suositellaan otettavaksi 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.

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

Valmisteeseen sisällyttävä fenoteroli voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä doping-testeissä positiivisen tuloksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasympatomimeetit, antikolinergit ja ksantiinijohdokset (kuten teofylliini) voivat voimistaa

Atrovent comp:n bronkodilatoivaa vaikutusta. Beetasympatomimeetit, systeemisesti käytettävät antikolinergit ja ksantiinijohdokset (esim. teofylliini) saattavat myös lisätä Atrovent comp:n haittavaikutuksia. Varsinkin ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat voivat samanaikaisesti käytettyinä vähentää Atrovent comp:n bronkodilatoivaa vaikutusta. Atrovent comp:lla ei ole todettu olevan haitallisia yhteisvaikutuksia ekspektoranttien tai dinatriumkromoglikaatin kanssa.

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokaleemiaa. Vaikeaa hengitysteiden ahtaumaa sairastavien potilaiden hoidossa tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä samanaikainen ksantiinijohdosten, kortikosteroidien ja diureettien käyttö saattaa voimistaa beeta₂-sympatomimeettien hypokaleemista vaikutusta. Hypokalemia saattaa lisätä digoksiinia saavien potilaiden alttiutta rytmihäiriöihin. Lisäksi hypoksia voi pahentaa hypokalemian arytmoogeenista vaikutusta. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seuranta.

Beeta₂-agonistia sisältävien valmisteiden annossa on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä, koska ne saattavat tehostaa beetasympatomimeettien vaikutusta.

Halogenoituja hiilivetyjä sisältävien anesteettien, kuten halotaanin, trikloorietyleenin ja enfluraanin inhalointi saattaa lisätä beetasympatomimeettien kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys:

Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidi- ja fenoterolihydrobromidiyhdistelmän vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Prekliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidia ja fenoterolihydrobromidia tutkittiin yksittäin, eikä niillä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus:

Prekliiniset kokeet eivät ole osoittaneet valmisteella olevan teratogeenistä vaikutusta, mutta valmisteen käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä kliinisesti selvitetty. Kuitenkin varovaisuussyistä Atrovent comp. -sumutinliuoksen, kuten minkä tahansa lääkkeen, käyttöä tulisi välttää varsinkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Valmisteen käyttöä tulisi välttää ennen synnytystä, koska fenoteroli saattaa hidastaa ja pitkittää synnytystä estämällä kohdun supistuksia.

Beeta₂-sympatomimeettien käyttö raskauden loppupuolella tai suurina annoksina raskauden aikana saattaa aiheuttaa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneeseen lapseen (vapinaa, takykardiaa, veren sokeripitoisuuden heilahteluja, hypokaleemiaa).

Imetys:

Prekliiniset kokeet osoittavat, että fenoteroli erittyy äidinmaitoon. Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Atrovent comp. -sumutinliuoksen turvallista käyttöä imetyksen aikana ei ole vielä riittävästi selvitetty.

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, vapinaa, 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 comp. -valmisteen antikolinergisten ja adrenergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, Atrovent comp. -valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat yskä, kuiva suu, päänsärky, vapina, nielutulehdus, pahoinvointi, heitehuimaus, käheys, takykardia, palpitaatiot, oksentelu, systolisen verenpaineen nousu ja hermostuneisuus.

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

Harvinaiset anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset hypokalemia*

Psyykkiset haitat

Melko harvinaiset hermostuneisuus
Harvinaiset agitaatio, mielenterveyshäiriö

Hermosto

Melko harvinaiset heitehuimaus, päänsärky, vapina
Tuntematon hyperaktiivisuus

Silmät

Harvinaiset glaukooma*, silmän akkommodaatiohäiriöt*, kohonnut silmän sisäinen paine*, mydriaasi*, silmäkipu*, hämärtynyt näkö*, valorenkaiden näkeminen*, sidekalvon verentungos*, sarveiskalvon turvotus*

Sydän

Melko harvinaiset takykardia, sydämen sykkeen nopeutuminen, palpitaatiot
Harvinaiset eteisvärinä, sydänlihaskemia*, supraventrikulaarinen takykardia*, rytmihäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset yskä
Melko harvinaiset nielutulehdus, dysfonia
Harvinaiset bronkospasmi, paradoksaalinen bronkospasmi*, nieluturvotus, kurkunpään kouristus*, kurkun kuivuus*, kurkun ärsytys

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset oksentelu, pahoinvointi, kuiva suu
Harvinaiset suutulehdus, suun turvotus*, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, kielitulehdus, ripuli, ummetus*

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinaiset urtikaria, angioedeema*, ihottuma, kutina, liikkahikoilu*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset lihaskouristus, lihaskipu, lihasheikkous

Munuaiset ja virtsatie

Harvinaiset virtsaumpi

Tutkimukset

Melko harvinaiset systolisen verenpaineen nousu

Harvinaiset diastolisen verenpaineen lasku

* Haittavaikutusta ei havaittu missään valituissa Atrovent comp. -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheyden arviointi perustuu 95 %:n luottamusvälin ylärajaan, laskettuna hoidettujen potilaiden kokonaismäärästä, EU:n valmisteyhteenveto-ohjeiston mukaisesti ($3/4968 = 0,00060$ viitaten esiintymistiheyteen ”harvinainen”).

4.9 Yliannostus

Oireet: Valmisteen yliannostuksesta johtuvat oireet aiheuttaa fenoteroli. Oireina esiintyy kasvojen punoitusta, käsien vapinaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, palpitaatiota, huimausta, päänsärkyä, systolisen verenpaineen kohoamista ja diastolisen paineen laskua, pulssipaineen suurentumista, puristavaa tunnetta rinnassa, kiihottuneisuutta ja mahdollisesti ekstrasystolioita. Fenoterolin yliannostuksen oireena saattaa esiintyä hypokalemiaa. Seerumin kaliumarvoja pitää seurata.

Ipratropiumbromidin yliannostusoireet (esim. suun kuivuminen, silmän akkommodaatiohäiriöt) ovat lieviä, koska inhaloidun ipratropiumin systeeminen vaikutus on vähäinen.

Hoito: Yliannostusta hoidetaan sedatiivisesti ja anksiolyyttisesti vaikuttavilla aineilla kuten bentsodiatsepiineilla. Vaikeissa tapauksissa tarvitaan tehohoitoa. Antidootina käytetään beetasalpaajaa, mieluiten beeta₁-selektiivistä. Astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille beetasalpaajia pitää antaa varovasti, koska ne voivat pahentaa bronkokonstriktiota tai aiheuttaa jopa kuolemaan johtavan bronkospasmin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset aineet ja muut astmalääkkeet, ATC-koodi: R03AK03 Atrovent comp. -sumutinliuos on bronkospasmolyttinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina ipratropiumbromidia ja fenoterolihydrobromidia. Fenoteroli on beeta₂-selektiivinen sympatomimeetti ja ipratropiumbromidi on antikolinerginen aine. Ipratropiumbromidi on muskariinisalpaaja (antikolinerginen lääkeaine, parasymptolyytti) ja rakenteeltaan kvaternäärinen ammoniumyhdiste. Eläinkokeissa se estää vagaalista reflektorista bronkokonstriktiota antagonisoimalla asetyylikoliinin vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa Ca⁺⁺ intrasellulaarisen pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta.

Prekliinisen ja kliinisen kokemuksen perusteella ipratropiumilla ei näyttäisi olevan vahingollista vaikutusta ilmasteiden limaneritykseen, mukosiliaariseen toimintaan tai kaasujen vaihtoon.

Fenoteroli relaksoi keuhkoputkien, verisuonten ja kohdun sileää lihasta ja estää keuhkoputkien supistumista altistuksessa seuraaville tekijöille: histamiini, metakoliini, kylmä hengitysilma ja

allergeenit (varhainen vaste).

QTc-ajan pitenemistä on raportoitu ilmenneen, kun fenoterolia on käytetty suositeltua suurempia annoksia. Ilmiön kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Lääkeaineiden systeeminen altistus saattaa olla suurempi annettaessa sumutinliuosta lääkesumuttimella, verrattuna altistusta suositeltuihin inhalaatiosumuteannoksiin (Atrovent comp. ECO).

Beeta-agonistien systeemisille vaikutuksille, mutta ei bronkodilataatiolle, kehittyy toleranssi.

Näin ollen Atrovent comp:n vaikuttavat aineet toimivat synergistisesti, ja tehokas bronkospasmolyysi saadaan aikaan pienemmällä fenoterolimäärällä kuin fenoterolia yksin käytettäessä. Näin beeta-adrenergisten hättävaiikutusten riski vähenee. Pitkäaikaistutkimuksissa ei ole todettu toleranssin kehittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ipratropiumbromidi- ja fenoterolihydrobromidiyhdistelmän terapeuttinen teho perustuu paikalliseen vaikutukseen hengitysteissä. Bronkodilataation farmakodynamiikka on riippumaton valmisteen vaikuttavien aineiden farmakokinetiikasta.

Inhalaation jälkeen 10-39 % annoksesta pääsee keuhkoihin, riippuen lääkemuodosta, inhalaatiotekniikasta ja annostelulaitteesta. Loppu annoksesta jää suukappaleeseen, suuhun ja hengitysteiden ylempään osaan (suunieluun).

Keuhkoihin pääsevä annos imeytyy nopeasti (minuuteissa). Suunieluun jäävä lääkeaine niellään ja se kulkeutuu ruoansulatuskanavaan. Systeeminen altistus perustuu sen vuoksi sekä suun että keuhkojen kautta imeytyvän lääkeaineen hyötyosuuteen.

Inhalaation jälkeen molemmille vaikuttaville aineille mitattiin samanlainen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen 24 tunnin aikana. Farmakologiset ja kliiniset tutkimukset eivät viittaa siihen, että yksittäisten aineiden, fenoterolin ja ipratropiumbromidin, kinetiikka muuttuisi käytettäessä niitä yhdessä.

Fenoterolihydrobromidi

Fenoterolin nielty annos metaboloituu pääasiallisesti sulfaattimuodostuksen kautta. Absoluuttinen hyötyosuus suun kautta otettuna on pieni (n. 1,5 %).

Laskimonsisäisen annon jälkeen vapaata fenoterolia ja konjugoitunutta fenoterolia on suunnilleen 15 % ja 27 % otetusta annoksesta kumulatiivisessa 24 tunnin virtsassa. Atrovent comp.

-inhalaatiosumuteannoksen jälkeen noin 1 % inhaloidusta annoksesta erittyi vapaana fenoterolina 24 tunnin aikana kerättyyn virtsaan. Tähän tietoon perustuen, fenoterolihydrobromidin inhaloitujen annosten systeeminen kokonaishyötyosuus on arvioitu 7 %:ksi.

Fenoterolin ominaisuuksia kuvaavat kineettiset parametrit on laskettu laskimoon annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Laskimoon annon jälkeen plasman pitoisuus-aika- profiilit voidaan kuvata kolmitilamallilla, missä terminaalinen puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Kolmitilamallissa fenoterolin näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 189 l (2,7 l/kg).

Fenoterolista n. 40 % sitoutuu plasman proteiineihin. Prekliiniset kokeet rotilla osoittivat, että fenoteroli ja sen metaboliitit eivät läpäise veri-aivoestettä. Fenoterolin kokonaispuhdistuma on 1,8 l/min ja munuaispuhdistuma 0,27 l/min.

Ipratropiumbromidi

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. Perustuen tähän tietoon niellyn ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus on arvioitu 2 %:ksi ja inhaloidun 7-28 %:ksi. Tämä huomioon ottaen ipratropiumbromidin niellyillä annoksilla ei ole merkityksellistä systeemistä vaikutusta.

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 %). Prekliiniset tutkimukset rotilla ja koirilla osoittivat, että kvaternäärinen amiini 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, suurin osa luultavasti hapettumalla maksassa.

Erittymistutkimuksessa lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden (mukaan lukien pääyhdiste ja kaikki metaboliitit) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (6 päivää) oli 72,1 % laskimoon annon jälkeen, 9,3 % nielemisen jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta oli 6,3 % laskimoon annon jälkeen, 88,5 % nielemisen 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

Kerta-annos toksisuustutkimukset hiirille ja rotille ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmällä suhteessa 1/2,5 (ipratropiumbromidi/ fenoterolihydrobromidi) suun kautta, i.v. ja inhalaatioantotavoilla, osoittivat vähäistä akuuttia toksisuutta. Yhdistelmävalmisteen LD₅₀-arvot määräytyvät enemmän ipratropiumbromidin kuin fenoterolihydrobromidin perusteella ilman merkkejä potensoitumisesta.

Toistuvan altistuksen enintään 13 viikkoa kestäneitä toksisuustutkimuksia ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmällä on tehty rotilla (oraalisesti, inhalaationa) ja koirilla (laskimoon annettuna, inhalaationa). Tutkimuksissa havaittiin vähäisiä toksisia vaikutuksia annoksista, jotka olivat ihmisille suositeltuja annoksia monta sataa kertaa suurempia. Koirille tehdyssä 4 viikon i.v.-tutkimuksessa havaittiin sydämen vasemman kammion arpimuodostusta vain yhdellä eläimellä korkeimmassa annostasossa (84 µg/kg/day). Muita toksikologisia muutoksia, kuin mitä vaikuttavilla aineilla yksinään on havaittu olevan, ei tullut esille rotille tehdyssä 13 viikon oraalisen antotavan tutkimuksessa eikä koiralle tehdyssä 13 viikon inhalaatiotutkimuksessa. Yhdistelmävalmisteen käytöllä ei ilmennyt potensoitumista verrattaessa vaikuttavia aineita yksittäin. Kaikki havaitut haittavaikutukset ovat hyvin tunnettuja fenoterolihydrobromidin ja ipratropiumbromidin käytön yhteydessä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu, kun ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmää annettiin inhalaationa rotille ja kaneille. Teratogeenisiä vaikutuksia ei huomattu myöskään ipratropiumbromidi- ja fenoterolihydrobromidi-inhalaation jälkeen. Epämuodostumat lisääntyivät oraalisella fenoterolihydrobromidiannoksella >25 mg/kg/vrk (kani) ja >38,5 mg/kg/vrk (hiiri). Havaittuja epämuodostumia voidaan pitää beeta-agonistien luokkavaikutuksena. Hedelmällisyys ei heikentynyt rotilla oraalisella ipratropiumbromidiannoksella aina 90 mg/kg/vrk asti eikä fenoterolihydrobromidiannoksella aina 40 mg/kg/vrk asti. Genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty yhdistelmävalmisteella. *In vitro* ja *in vivo* -kokeissa fenoterolihydrobromidilla eikä ipratropiumbromidilla havaittu mutageenisia ominaisuuksia.

Yhdistelmävalmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Hiirellä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei ole havaittu tuumorigeenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimuksia on tehty fenoterolihydrobromidilla oraalisella antotavalla (hiiri 18 kk, rotta 24 kk) ja inhalaationa (rotta 24 kk). Lisääntyneitä kohdun leiomyoomia yhdessä muuttuvan mitoottisen aktiivisuuden kanssa havaittiin hiirellä oraalisella annoksella 25 mg/kg/vrk. Rotilla havaittiin munasarjaliepeen leiomyoomia. Nämä löydökset ovat tunnettuja beeta-adrenergisten aineiden vaikutuksia hiiren ja rotan kohdun sileässä lihassolussa. Ottaen huomioon tämänhetkisen tutkimuksen tason, tuloksia ei voida soveltaa ihmiseen. Kaikkia muita löydettyjä neoplasioita pidetään neoplasioiden yleisinä muotoina, joita ilmenee spontaanisti käytetyillä eläinlajeilla. Esiintyvyydessä ei

huomattu biologisesti merkityksellistä nousua fenoterolihydrobromidi hoidon yhteydessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi 8,6 mg/ml, kloorivetyhappo ad pH 3,3, puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15 –25 °C). Suojattava suoralta auringonvalolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät muoviset (LDPE) 4 ml:n kerta-annossäiliöt. Kerta-annossäiliöt ovat 10 säiliön liuskassa, joka on pakattu alumiinilaminaattipussiin.

20 kerta-annossäiliötä (10 kerta-annossäiliötä liuskassa, 2 liuskaa).

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

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

10893

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.1993/28.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.03.2011