

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent[®] comp. 40/100 mikrog/annos inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli (=1 annos) sisältää 40 mikrog vedetöntä ipratropiumbromidia ja 100 mikrog fenoterolihydrobromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova
Valkoinen tai lähes valkoinen hienojakoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- a) Akuutin astmakohtauksen oireenmukainen hoito.
- b) Rasitusastman ehkäisy.
- c) Oireenmukainen hoito keuhkoastmassa ja muissa kroonisissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa. Samanaikaista anti-inflammatorista hoitoa tulisi harkita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Aikuisille ja kouluikäisille lapsille suositellaan seuraavia annoksia:

- a) *Akuutit astmakohtaukset*
Akuutissa astmakohtauksessa 1 kapseli inhaloituna. Jos vaikutus ei ole selvästi havaittavissa 5 minuutin kuluttua, voidaan inhaloida toinen kapseli.
Mikäli 2 kapselin jälkeen vaikea astmakohtaus ei ole lievittynyt, tulee hakeutua lääkärin hoitoon.
Seuraava kapseli tulisi inhaloida aikaisintaan 2 tunnin kuluttua.
- b) *Rasitusastman ehkäisy*
Suositeltava annos on 1 kapseli inhaloituna ennen altistusta tai tarvittaessa 3 kertaa päivässä; suositeltava maksimivuorokausiannos on 4 jauhekapselia.
- c) *Säännöllinen hoito*
Mikäli muun hoidon lisäksi säännöllinen bronkospasmolyttinen hoito on tarpeen, on suositeltava annos 1 kapseli inhaloituna 3 kertaa päivässä; suositeltava maksimivuorokausiannos on 4 jauhekapselia.

Erityistapauksissa maksimivuorokausiannos voidaan nostaa 8 jauhekapseliin (= 800 mikrog fenoterolihydrobromidia ja 320 mikrog ipratropiumbromidia), kun riittävää vastetta ei saada aikaan pienemmillä annoksilla ja kun tällainen annostus on osa muuta hoito-ohjelmaa.

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, prostatahyperplasia tai virtsateiden ahtauma.

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokalemiaa.

Pitkäaikainen käyttö

- Pitkäaikaisessa käytössä keuhkoastmapotilaille ja lievää keuhkohtaumatautia (COPD) sairastaville potilaille oireenmukainen käyttö on suotavampaa kuin jatkuva käyttö.
- Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä tulisi keuhkoastmapotilaita ja steroidiherkkää keuhkohtaumatautia sairastavia potilaita seurata mahdollisen anti-inflammatorisen lääkityksen (esim. inhaloitavat glukokortikoidit) aloittamisen tai sen annostuksen muuttamisen tarpeen arvioimiseksi.

Jos bronkokonstriktio jatkuu suurten beeta₂-agonisti-annosten 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. inhalaatiojauheen kanssa vain lääkärin valvonnassa.

Kardiovaskulaarisia vaikutuksia voidaan havaita sympatomimeettisillä lääkkeillä kuten Atrovent comp -valmisteella. 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.

Potilaille tulee opettaa valmisteen oikea käyttö, jotta jauhetta ei joutuisi silmiin.

Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita voivat olla silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen sekä sidekalvon kongestiosta ja sarveiskalvon turvotuksesta johtuva silmien punoitus. Näiden oireiden ilmaantuessa hoito pitää aloittaa mioottisilla silmätipoilta sekä konsultoida erikoislääkärää.

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat ovat alttiimpia saamaan maha-suolikanavan motiliteetin häiriöitä.

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

Suosittelu enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 38,9 mg glukoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasympatomimeetit, antikolinergit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa Atrovent comp:n

bronkodilatoivaa vaikutusta. Beetasympatomimeetit, systeemisesti käytettävät antikolinergit ja ksantiinijohdokset saattavat myös lisätä Atrovent comp:n haittavaikutuksia. Varsinkin ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat voivat samanaikaisesti käytettyinä vähentää Atrovent comp:n bronkodilatoivaa vaikutusta.

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. Hypokaleemia saattaa lisätä digoksiinia saavien potilaiden alttiutta rytmihäiriöihin. Lisäksi hypoksia voi pahentaa hypokalemian arytmoogeenista vaikutusta. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seurainta.

Atrovent comp:lla ei ole todettu olevan haitallisia interaktioita ekspektoranttien tai dinatriumkromoglikaatin kanssa.

Beeta₂-agonistia sisältävien valmisteiden annostelussa 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 Raskaus ja imetys

Prekliiniset kokeet eivät ole osoittaneet valmisteella olevan teratogeenistä vaikutusta, mutta valmisteen käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä kliinisesti selvitetty. Kuitenkin varovaisuussyistä Atrovent comp. inhalaatio-jauheen, 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.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että fenoteroli erittyy äidinmaitoon. Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Atrovent comp. inhalaatiojauheen turvallista käyttöä imetyksen aikana ei ole vielä riittävästi selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei raportoitu. Silmäkomplikaatiot saattavat heikentää ajokykyä (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

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*, allergistyyppiset reaktiot
Tuntematon	kielen, huulten, kasvojen angioedeema

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon	hypokalemia
------------	-------------

Psyykkiset haitat

Harvinaiset	psyykkiset muutokset, hermostuneisuus
-------------	---------------------------------------

Hermosto

Harvinaiset heitehuimaus, päänsärky, vapina

Silmät

Harvinaiset glaukooma
Tuntematon silmän akkommodaatiohäiriöt, kohonnut silmän sisäinen paine, mydriaasi, silmäkipu

Sydän

Melko harvinaiset takykardia, rytmihäiriöt
Harvinaiset palpitaatiot, eteisvärinä
Tuntematon sydänlihasiskemia, diastolisen verenpaineen lasku, systolisen verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset nielutulehdus, yskä
Harvinaiset kurkunpään kouristus*, nielun paikallinen ärsytys
Tuntematon inhaloinnin aiheuttama bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset oksentelu, ummetus, pahoinvointi, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö (esim. oksentelu, ummetus, ripuli), suun kuivuminen
Harvinaiset ripuli

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset ihoreaktiot
Harvinaiset urtikaria, ihottuma
Tuntematon hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset lihaskouristus, lihaskipu
Tuntematon lihasheikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset virtsaumpi

* havaittiin pelkkää ipratropiumbromidia käyttäneillä potilailla

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ks. kohta 4.4.

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 suureneminen, puristavaa tunnetta rinnassa, kiihottuneisuutta, rytmihäiriöt ja mahdollisesti ekstrasystolioita.

Ipratropiumbromidin yliannostusoireet (esim. suun kuivuminen, silmän akkommodaatiohäiriöt) ovat lieviä, koska inhaloitun 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. inhalaatiojauhe on tarkoitettu vaihtoehtoiseksi inhalaatiomuodoksi. Siitä hyötyvät varsinkin ne potilaat, jotka eivät kykene käyttämään inhalaatioaerosoleja tai käyttävät niitä virheellisesti. Inhalaatiojauhe on annosteltu kapseleihin, joista se inhaloidaan inhalaattorin avulla. Atrovent comp. inhalaatiojauhe on bronkospasmolyttinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina ipratropiumbromidia ja fenoterolihydrobromidia. Fenoteroli on beeta₂-selektiivinen sympatomimeetti ja ipratropiumbromidi on antikolinerginen aine (ks. Atrovent®).

Ipratropiumbromidi on muskariinisalpaaja (antikolinerginen lääkeaine, parasymptolyytti) ja rakenteeltaan kvaternäärinen ammoniumyhdiste. Eläinkokeissa se estää vagaalista reflektorista bronkokonstriktiota antagonisoimalla asetyylikoliinin vaikutuksia. Keuhkoputkien sileässä lihaksessa kolinerogisen reseptorin stimulaatio suurentaa syklisen GMP:n pitoisuutta soluissa.

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.

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, jolloin beeta-adrenergisten haittavaikutusten riski vähenee. Pitkäaikaistutkimuksissa ei ole todettu toleranssin kehittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Noin 16 % annoksesta jää hengitysteihin inhalaation jälkeen, muu osa niellään. Ipratropiumbromidi ja fenoterolihydrobromidi imeytyvät hyvin nopeasti hengitysteistä ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan muutaman minuutin kuluttua inhalaation jälkeen. 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 vähäinen (n. 1,5 %).

I.v. annon jälkeen fenoteroli eliminoituu 3 –tilamallin mukaisesti, jolloin loppuvaiheen puoliintumisaika oli n. 3 tuntia. Fenoteroli ja sen konjugaatit erittyvät nopeasti munuaisten kautta (renaalinen puhdistuma 267 ml/min). Fenoterolista n. 40-55 % sitoutuu plasman proteiineihin. Metaboloitumaton fenoterolihydrobromidi voi hitaasti kulkeutua istukkaan ja äidinmaitoon.

Ipratropiumbromidi

Ipratropiumin niellyn annoksen absoluuttinen hyötyosuus on vähäinen (n. 2 %). Ipratropiumbromidin pitoisuus plasmassa laskee i.v. annoksen jälkeen nopeasti ja se on bifaasinen. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,6 tuntia. Vaikuttavan aineen kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min, josta n. 40 % erittyy munuaisten kautta (0,9 l/min) ja 60 % pääasiallisesti maksan kautta. Virtsaan

erittyvät päämetaboliitit sitoutuvat vain heikosti muskariinireseptoreihin. Laskimoon annon jälkeen 46 % vaikuttavasta aineesta erittyy munuaisten kautta, inhalaation jälkeen 4,4% - 13,1% erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä (alle 20 %). Ipratropium-ioni ei läpäise veri-aivo-estettä. Istukan läpäisevyydestä ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit toksisuustutkimukset hiirille ja rotille, suhteessa 1:2,5 (ipratropiumbromidi: fenoterolihydrobromidi) suun kautta, i.v. ja inhalaatioantotavoilla, osoittivat vain vähäistä toksisuutta. Ipratropiumbromidi aiheutti enemmän toksisuutta kuin fenoterolihydrobromidi. Yhteiskäytössä ei ilmennyt potensoitumista. Atrovent comp. inhalaatiojauheen i.v. annon jälkeen koirille sekä inhalaatioannon jälkeen rotille ja koirille havaittiin 4 viikon aikana vain vähäisiä toksisia vaikutuksia annoksista, jotka olivat ihmisille suositeltuja annoksia monta sataa kertaa suurempia. Suurimman annoksen saaneessa i.v. ryhmässä vain yhdellä koiralla todettiin sydämen vasemman kammion arpimuodostusta. Yksittäisten valmisteiden toksisuus oli sama kuin vaikuttavien aineiden toksisuus yksinään käytettynä, 13-viikkoa kestäneessä oraaliannossa rotille ja inhalaatioannossa koirille. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ilmennyt rotilla eikä kaniineilla Atrovent comp. inhalaatiojauheen annon jälkeen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu myöskään ipratropiumbromidin annon jälkeen, ja fenoterolihydrobromidin annon jälkeen vain erittäin suurista (toksisista) annoksista. Atrovent comp. inhalaatiojauheella ei ole tehty genotoksisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia. In vitro ja in vivo -kokeissa fenoterolihydrobromidilla eikä ipratropiumbromidilla havaittu mutageenisia ominaisuuksia. Lisäksi yli kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa rotille annettiin fenoterolihydrobromidia inhalaationa aina 2 mg/painokg/vuorokausi asti ja hiirille ja rotille ipratropiumbromidia suun kautta aina 6mg/painokg/vuorokausi asti, ei patologisia vaikutuksia esiintynyt. Suun kautta annetuista hyvin suurista fenoterolihydrobromidiannoksista (25 mg/painokg/vuorokausi) seurasi kohdun leiomyoomia hiirille ja mesovariaalisia leiomyoomia rotille. Kohdun sileän lihaksen beetareseptoreihin kohdistuvat farmakodynaamiset vaikutukset selittävät nämä tutkimustulokset. Epidemiologisesti ei ole viitteitä siitä, että samankaltaisia kasvaimia esiintyisi ihmisillä hoito-olosuhteissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön glukoosi 4,86 mg. Jauhe on pakattu liivatekapseliin, jossa väriaineet titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja keltainen, punainen ja musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15-25 °C).

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

Alumiinifoliosta irroitettuja 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

Inhalaatiojauhe on annosteltu koviin liivatekapseleihin. Kapseli on väriltään vihreä/vaaleanruskea.

Halkaisija noin 5,8 mm ja pituus noin 15,7 mm.

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(T)

10892

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.1993/28.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.02.2009