

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent® 0,25 mg/ml sumutinliuos kerta-annossäiliössä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidimonohydraatti 0,261 mg/ml joka vastaa ipratropiumbromidia 0,25 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos kerta-annossäiliössä  
Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Suhteellisen vaikeiden kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien kuten kroonisen bronkiitin, emfyseeman ja astman bronkospasmolyttinen hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:* Suositeltava annos on 2 ml (0,5 mg, 1 kerta-annossäiliö) inhaloituna 3–4 kertaa vuorokaudessa.

*6–12-vuotiaat lapset:* Suositeltava annos on 1 ml (0,25 mg, ½ kerta-annossäiliötä) 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Käytettäessä suositeltuja vuorokausiannoksia suurempia annoksia, sen tulisi tapahtua lääkärin valvonnassa.

Yksi kerta-annossäiliö sisältää 2 ml sumutinliuosta.

Alle 12-vuotiaille lapsille suositellaan 20 ml:n pullossa olevan sumutinliuoksen käyttöä annosten mittaamisen helpottamiseksi.

Sumutinliuos inhaloidaan lääkesumuttimella. Sumutinliuos on käyttövalmis sellaisenaan. Haluttaessa suurempaa tilavuutta se voidaan laimentaa fysiologisella natriumkloridiliuoksella 3-4 ml:n tilavuuteen. Saostumisvaaran vuoksi Atrovent- ja dinatriumkromoglikaaattiliuoksia ei saa antaa yhtäaikaan samalla lääkesumuttimella.

Inhaloitava liuos valmistetaan erikseen jokaista käyttökertaa varten ja käyttämätön liuos heitetään inhaloinnin jälkeen pois.

Suosittuja annoksia 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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai muille valmisteiden sisältämille aineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent valmisteita seuraavissa tiloissa: ahdaskulmaglaukooma, prostatahyperplasia tai virtsateiden ahtauma. 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.

#### *Silmäkomplikaatiot*

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 beeta<sub>2</sub>-agonistin kanssa. Potilaille tulee opettaa sumutinliuoksen oikea käyttö, jotta liuosta ei joutuisi silmiin. Sumutteena annettava liuos suositellaan annettavaksi 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.

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 erikoislääkäriä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Beetasymptomimeetit ja ksantiiniyhdistykset voivat voimistaa ipratropiumbromidin bronkodilatoivaa vaikutusta.

Riski silmäpaineen äkillisestä noususta saattaa kasvaa ahdaskulmaglaukoomapotilailla silloin, kun ipratropiumbromidia ja beetasymptomimeettiä annetaan sumutteena samanaikaisesti.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

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 tai teratogeenista vaikutusta inhalaatio- tai intranasaaliannon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut annokset ihmisille. 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 valmisteiden käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei vaikutusta, ellei potilaalle ilmene silmäkomplikaatioita (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

### **4.8 Haittavaikutukset**

Tavallisimmin kliinisissä tutkimuksissa raportoituja, hengitysteihin liittymättömiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (ummetus, ripuli, oksentelu) ja suun kuivuminen.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

### **Immuunijärjestelmä**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Melko harvinainen | urtikaria  |
| Harvinainen       | anafylaktinen reaktio, kielen, huulten, kasvojen angioedeema |

### **Hermosto**

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| Yleinen | heitehuimaus, päänsärky |
|---------|-------------------------|

### **Silmät**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Melko harvinainen | ahdaskulmaglaukooma, silmän akkomodaatiohäiriöt |
| Harvinainen       | kohonnut silmänpaine, mydriaasi, silmäkipu      |

### **Sydän**

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

### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

|             |  |
|-------------|--|
| Yleinen     | inhaloinnin aiheuttama bronkospasmi, yskä, paikallinen ärsytys |
| Harvinainen | laryngospasmi  |

### **Ruansulatuselimistö**

|             |   |
|-------------|---|
| Yleinen     | ruansulatuskanavan toimintahäiriö (ummetus, ripuli, oksentelu), suun kuivuminen |
| Harvinainen | pahoinvointi  |

### **Iho ja ihonalainen kudος**

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| Melko harvinainen | ihottuma, kutina |
|-------------------|------------------|

### **Munuaiset ja virtsatie**

|             |            |
|-------------|------------|
| Harvinainen | virtsaumpi |
|-------------|------------|

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ks. 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet".

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostukseen liittyviä spesifisiä oireita ei ole todettu. Atrovent valmisteen paikallisesta annostelusta 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, akkomodaatiohäiriöt ja takykardia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikolinergiset astmainhalaatiot, ATC-koodi: R03BB01  
Atrovent on Boehringer Ingelheimin kehittämä antikolinerginen (parasymptomolyyttinen) bronkodilataattori. Sen vaikuttava aine on ipratropiumbromidi, joka on atropiiniin kuuluva kvaternaarinen ammoniumyhdiste. Prekliinisissä kokeissa se estää vagaalisia bronkokonstriktoria refleksejä estämällä vagus-hermon välittäjäaineen, asetyylikoliinin, vaikutuksia. Antikolinergit estävät

keuhkojen sileissä lihaksissa syklisten guanosiinimonofosfaatin (syklinen GMP) intrasellulaarisen pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta. Atrovent inhalaation aiheuttaman bronkodilataation saa aikaan paikallinen lääkeainepitoisuus keuhkojen sileässä lihaksessa, joka on riittävä antikolinergisen tehon aikaansaamiseksi. Systeemisillä pitoisuuksilla ei ole vaikutusta.

Atrovent valmisteiden vaikutus alkaa 20 minuutin kuluessa, vaikutuksen huippu saavutetaan 1–2 tunnissa ja vaikutus kestää useimmilla potilailla 6 tuntia, 0,5 mg:n sumutinliuosannoksen jälkeen jopa 8 tuntia.

Kroonista bronkiittia sairastavilla potilailla Atrovent hoitoannoksen teho on samanveroinen kuin vastaavien beetamimeettisten bronkospasmolyttien. Atrovent valmisteiden terapeuttinen leveys on selvästi suurempi kuin vastaavien beetamimeettivalmisteiden.

Yhdistämällä Atrovent- ja beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettivalmisteet saadaan vaikeassa keuhkospasmissa usein voimakkaampi bronkodilataatio kuin kummallakaan aineella erikseen ja tällaista yhdistelmävalmistetta (Atrovent comp.) käytetään akuuttien bronkospasmien hoitoon kroonisissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa.

Atrovent valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta hengitysteiden limakalvoeritykseen, mukosiliaariseen puhdistumaan eikä kaasujen vaihtoon.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Atroventin terapeuttisen vaikutuksen aiheuttaa paikallinen vaikutus hengitysteissä. Siksi bronkodilataation ajankohta ja systeeminen farmakokinetiikka eivät ole yhteydessä toisiinsa.

Inhalaation jälkeen, lääkemuodosta ja inhalaatiotekniikasta riippuen, 10-30 % annoksesta kulkeutuu keuhkoihin. Suurin osa annoksesta niellään. Johtuen vähäisestä imeytymisestä ruoansulatuskanavasta niellyn annoksen hyötyosuus on vain n. 2% koko annoksesta eikä vaikuta pitoisuuteen plasmassa.

Keuhkoihin kulkeutuva ipratropiumbromidi imeytyy nopeasti (muutamassa minuutissa) ja sen hyötyosuus on lähes 100 %.

Kokonaishyötyosuuden arvioidaan olevan 7-28 %.

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti, lasku on bifaasinen.

Jakautumistilavuus (V<sub>z</sub>) on 338 litraa (vastaa noin 4,6 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on erittäin vähäistä (alle 20 %). Ipratropiumin ei ole havaittu läpäisevän veri-aivo-estettä, mikä onkin tyypillistä kvaternaarisen aminorakenteen omaaville molekyyleille.

Ipratropiumbromidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 1,6 h.

Kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min, josta noin 40 % erittyy munuaisten kautta (0,9 l/min) ja noin 60 % eliminoituu metaboloitumalla maksassa. Virtsaan erittyvät päämetaboliitit sitoutuvat vain heikosti muskariinireseptoreihin ja ovat siten tehottomia. Suun kautta otetun annoksen jälkeen alle 1 % annoksesta erittyy munuaisten kautta, mikä viittaa merkityksettömään imeytymiseen ruoansulatuskanavasta.

Eritymistutkimukset radioaktiivisen annoksen iv-annon jälkeen osoittavat, että alle 10 % radioaktiivisesta lääkeaineesta (ipratropiumbromidi metaboliitteineen) erittyy sapen kautta ulosteeseen. Pääosa erittyy munuaisten kautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ipratropiumbromidin turvallisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla ja eri antotavoilla (inhalaatio, per os, iv) tehdyissä akuuteissa ja kroonisissa toksisuustutkimuksissa.

6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa ipratropiumbromidia annettiin inhalaationa, NOAEL-annos (no-observed adverse effect level) oli rotilla 0,38 mg/kg/vrk, koirilla 0,18 mg/kg/vrk ja reesusapinoilla 0,8 mg/kg/vrk.

Marsuilla tehdyissä tutkimuksissa aineen ei todettu aiheuttavan aktiivista anafylaksiaa eikä passiivisia kutaanisia anafylaktisia reaktiota.

Aineella ei havaittu olevan mutageenisia ominaisuuksia *in vitro* (Ames test) eikä kromosomien epämuodostumien lisääntymistä havaittu *in vivo* -tutkimuksissa. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa sillä ei havaittu myöskään tuumorigeenisia eikä karsinogeenisiä vaikutuksia. Fertiliiteetti-, sikiötoksisuus- ja peri/postnataalitutkimuksissa jälkeläisillä ei havaittu epämuodostumia suurimmillakaan käytetyillä oraalilla annoksilla (1000 mg/kg/vrk rotta ja 125 mg/kg/vrk kani), vaikka ko. annokset, jotka olivat paljon terapeuttisia annoksia suurempia, olivat emoille toksisia sekä jossain määrin alkio/sikiötoksisia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi, kloorivetyhappo, puhdistettu vesi. Liuoksen pH 3,4

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Saostumisvaaran vuoksi Atrovent- ja dinatriumkromoglikaattiliuoksia ei saa annostella yhtäaikaan samalla lääkesumuttimella.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Värittömät muoviset (LDPE) 2 ml:n kerta-annossäiliöt. Kerta-annossäiliöt ovat 10 säiliön liuskassa, joka on pakattu alumiinilaminaattipussiin.

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Sumutinliuos on tarkoitettu inhaloitavaksi lääkesumuttimen avulla. Sumutinliuosta ei saa niellä eikä antaa parenteraalisesti. Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Liuskasta irrotetaan yksi säiliö, joka avataan taittamalla kärki irti. Kerta-annossäiliön sisältö puristetaan lääkesumuttimen säiliöön. Käyttämätön liuos heitetään inhaloinnin jälkeen pois. Kerta-annossäiliössä oleva sumutinliuos ei sisällä säilytysainetta, joten kerta-annossäiliön sisältö tulee käyttää mahdollisimman pian avaamisen jälkeen. Tarkemmat ohjeet pakkausselosteessa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9681

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.6.1988/03.02.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.06.2008