

# 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 lisäännosten 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. Potilas on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänelle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea.

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

Yliherkkyys atropiinille tai sen johdannaisille (kuten vaikuttavalle aineelle ipratropiumbromidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Munuaiset ja virtsatiet*

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Atrovent-valmistetta potilaille, joiden virtsantulo on

vaikeutunut esimerkiksi prostatahypertrofian tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

#### *Ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt*

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriötä.

#### *Yliherkkyys*

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

#### *Paradoksaalinen bronkospasmi*

Kuten muutkin inhaloitavat lääkkeet Atrovent voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, joka voi olla hengenvaarallinen. Jos potilas saa paradoksaalisen bronkospasmin, Atrovent-hoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

#### *Silmäkomplikaatiot:*

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent-valmistetta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma. 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 beeta<sub>2</sub>-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 erikoislääkärää.

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

Atrovent-valmisteen pitkäaikaista yhtäaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä voida sen vuoksi suositella.

Beetasymptomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumbromidin keuhkoja laajentavaa vaikutusta.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### *Raskaus:*

Atrovent-valmisteen raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ihmiselle ei ole osoitettu. Valmisteen käytön edut varmistetun tai epäillyn raskauden aikana pitää suhteuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuviin riskeihin. Non-kliiniset 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, mutta on epätodennäköistä, että erityisesti inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidossa merkittäviä määriä lapseen. Atrovent-valmisteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

#### *Hedelmällisyys:*

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

#### 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 akkommodaatiohäiriötä, mydriaasia tai näkökyvyn hämärtymistä. Siksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

#### 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, hämärtynyt 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 kudος

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma, kutina

Harvinainen urtikaria

## **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko harvinainen

virtsaumpi

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **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 antikolinergisistä vaikutuksista 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-valmisteen (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.

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 Farmakokineetiikka**

#### *Imeytyminen*

Atrovent ECO -valmisteen terapeuttinen teho perustuu paikalliseen vaikutukseen hengitysteissä ja on riippumaton aktiiviaineiden farmakokineetikasta.

Inhalaation jälkeen keuhkoihin kulkeutuu 10 – 30 % annoksesta, riippuen lääkemuodosta ja

inhaloitetekniikasta. 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 kokonaishyötyosuus on arvioitu 2 %:ksi ja inhaloidun 7-28 %:ksi. Ipratropiumbromidin niellyillä annoksilla ei ole merkityksellistä systeemistä vaikutusta.

#### *Jakautuminen*

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti, lasku on bifaasinen. Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V<sub>dss</sub>) on noin 176 litraa (vastaa noin 2,4 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Non-kliniiset tiedot viittaavat siihen, että kvaternäärinen amiini ipratropium ei läpäise istukkaa eikä veri-aivoestettä.

#### *Biotransformaatio*

Laskimoon annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu hapettumalla maksassa. Tunnetuilla metaboliiteilla, jotka muodostuvat tropiinihappo-osan hydroksi-metyyliryhmän hydrolyysin, dehydraation tai eliminaation kautta, näyttää olevan hyvin vähän tai ei ollenkaan vaikutusta muskariinireseptoreihin ja niitä voidaan pitää tehottomina.

*Eliminaatio* Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,6 tuntia. Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. 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 % inhaloimien jälkeen. Siten pääosa lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta laskimonsisäisen annon jälkeen erittyi munuaisten kautta. Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika (pääyhdiste ja metaboliitit) on 3,6 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ipratropiumbromidin paikallista ja systeemistä siedettävyyttä on tutkittu useilla eri eläinlajeilla käyttäen useita eri antoreittejä.

#### *Kerta-annoksen toksisuus*

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 LD<sub>50</sub>-arvo oli hiirelle 1585 mg/kg, rotalle 1925 mg/kg ja kanille 1920 mg/kg. Laskimoon annetun ipratropiumin LD<sub>50</sub>-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.

#### *Toistuvan annoksen toksisuus*

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.

#### *Genotoksisuus ja karsinogeenisuus*

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro* (Ames testi) eikä *in vivo* (mikrotumatesti, dominantti letaali testi hiirellä, sytogeneettinen määritys kiinalaisen hamsterin luuydinsoluilla).

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

#### *Lisääntymis- ja kehitystoksisuus*

Tutkimuksia, joissa tutkittiin ipratropiumbromidin mahdollista vaikutusta fertiiliteettiin, 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 inhalaatiossa käytetyt inhalaatiosumuteannokset 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**

Suojaa suoralta auringonvalolta, kuumuudelta. Ei saa jäättyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

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 ja muut käsittelyohjeet**

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**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.10.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.06.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.12.2015