

# 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, bronkospasmolyyttinen 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 lisäannosten 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 virtsatie*

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

vaikunut 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 edemaa 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

##### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Atrovent-valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, Atrovent-valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky, kurkun ärsytys, yskä, suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja heitehuimaus.

##### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

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 esiintyvyyden 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 kudokset

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 astmainhalaatit, ATC-koodi R03BB01

Ipratropiumbromidi on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasymptolyttisiä) 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 ECO:n 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 Farmakokinetiikka**

#### *Imeytyminen*

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

Inhalaation jälkeen keuhkoihin kulkeutuu 10 – 30 % annoksesta, riippuen lääkemuodosta ja inhalointitekniikasta. Suurin osa annoksesta niellään. Ipratropiumbromidi imeytyy nopeasti hengitysteistä. Kanta-aineen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0-24 h) on 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-kliiniset 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 9,3 % oraalisen annon jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta oli 88,5 % oraalisen annon jälkeen ja 69,4 % inhaloinnin 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 (pakkauskoot)**

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**

11.02.2020

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atrovent ECO 20 mikrog/dos inhalationsspray, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (sprayning) innehåller 21 mikrog ipratropiumbromid motsvarande 20 mikrog vattenfri ipratropiumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bronkospasmolytisk behandling av kroniska obstruktiva lungsjukdomar såsom kronisk bronkit, emfysem och astma.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell. Patienter bör besöka läkare med jämna mellanrum. Den rekommenderade dygnsdosen bör inte överskridas vid vare sig akut eller underhållsbehandling.

Följande dosering rekommenderas vid behandling av vuxna och barn över 6 år:

2 inhalationer (sprayningar) 4 gånger dagligen.

Den maximala dygnsdosen 12 inhalationer per dygn bör inte överskridas, eftersom ett behov av tilläggsdoser är ett tecken på att andra behandlingar kan behövas.

Om behandlingen inte ger en betydande förbättring eller om patientens tillstånd förvärras, ska läkare sökas för att fastställa en ny behandlingsplan. Patienten bör informeras om att läkarvård bör sökas omedelbart vid akut eller snabbt tilltagande dyspné.

Atrovent lösning för nebulisator kan användas vid behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom.

Det finns inte tillräcklig information om användning av preparatet hos barn under 6 år.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot atropin eller atropinderivat (såsom den aktiva substansen ipratropiumbromid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.



#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### *Njurar och urinvägar*

Atrovent bör förskrivas med försiktighet hos patienter med urineringssvårigheter på grund av t.ex. prostatahypertrofi eller urinvägsobstruktion.

##### *Funktionsstörningar i magtarmkanalen*

Patienter med cystisk fibros kan vara mer benägna att drabbas av funktionsstörningar i magtarmkanalen.

##### *Överkänslighet*

Atrovent inhalationsspray kan i sällsynta fall orsaka omedelbara överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi.

##### *Paradoxal bronkospasm*

I likhet med andra inhalationsläkemedel kan Atrovent medföra paradoxal bronkospasm, som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm inträffar ska Atrovent omedelbart sättas ut och ersättas med en alternativ behandling.

##### *Ögonkomplikationer*

Atrovent bör förskrivas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom. Läkemedlet bör administreras försiktigt för att inte få inhalationsspray i ögonen. Eftersom inhalationssprayen administreras genom ett munstycke och dosen utlöses automatiskt, är risken för att få spray i ögonen dock liten.

I enstaka fall har isolerade ögonkomplikationer (t.ex. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) rapporterats hos patienter som har fått ipratropiumbromid i ögonen i samband med inhalering, antingen ensamt eller i kombination med en adrenerg beta-2-agonist. Patienten måste därför instrueras att använda inhalationssprayen på ett korrekt sätt.

Smärta eller irritation i ögonen, dimsyn, halo- eller färgfenomen, tillsammans med rödögdhet beroende på konjunktival kongestion eller svullnad i kornea, är tecken på akut trångvinkelglaukom. Skulle denna symtombild uppstå, ska behandling med miotikumögondroppar inledas och specialist ska omedelbart konsulteras.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig långvarig administrering av Atrovent med andra antikolinergika har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Betasympatomimetika och xantinderivat kan förstärka den bronkvidgande effekten av ipratropiumbromid.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet:

Säkerheten av Atrovent under graviditet hos människa har inte utretts. Nyttan av användning under bekräftad eller misstänkt graviditet ska vägas mot eventuella risker för fostret. Icke-kliniska studier har inte visat att preparatet skulle ha embryotoxisk eller teratogen effekt efter inhalation eller intranasal administrering vid doser som var betydligt högre än de rekommenderade doserna för människa.

##### Amning:

Uppgift saknas om ipratropiumbromid passerar över i modersmjölk. Det bedöms som osannolikt att ipratropiumbromid skulle nå barnet via bröstmjölken i någon större omfattning, i synnerhet vid inhalation av läkemedlet. Försiktighet bör dock iaktas då Atrovent ges till ammande mödrar.

### Fertilitet:

Det finns inga kliniska data om effekten av ipratropiumbromid på fertilitet. Icke-kliniska studier som utförts med ipratropiumbromid visade ingen negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier gällande effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Dock ska patienterna informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, ackommodationsstörning i ögat, mydriasis och dimsyn under behandlingen. Därför uppmanas patienten till försiktighet vid sysslor som kräver skarpt uppmärksamhet såsom bilkörning eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Flera av de listade biverkningarna kan anses bero på Atrovents antikolinerga egenskaper. Liksom alla inhalationsläkemedel kan Atrovent orsaka lokal irritation.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var huvudvärk, irritation i halsen, hosta, muntorrhet, funktionsstörningar i magtarmkanalen (obstipation, diarré och kräkning), illamående och yrsel.

### Sammanfattande biverkningsförteckning

Biverkningarna har samlats från kliniska prövningar och rapporter som inkommit efter beviljandet av godkännande för försäljning.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenserna anges enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Immunsystemet

Mindre vanliga      anafylaktisk reaktion, överkänslighet

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga              yrsel, huvudvärk

### Ögon

Mindre vanliga      trångvinkelglaukom, mydriasis, ökat intraokulärt tryck, ögonsmärta, dimsyn, halofenomen, konjunktival hyperemi, kornealödem

Sällsynta              ackommodationsstörning i ögat

### Hjärtat

Mindre vanliga      palpitationer, supraventrikulär takykardi

Sällsynta              förmaksflimmer, ökad hjärtfrekvens

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga              hosta, halsirritation

Mindre vanliga      bronkospasm, paradoxal bronkospasm, laryngospasm, farynxödem, halstorrhet

### Magtarmkanalen

Vanliga              funktionsstörningar i magtarmkanalen, muntorrhet, illamående

Mindre vanliga      diarré, obstipation, kräkning, stomatit, munödem

### Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga      angioödem, hudutslag, klåda

Sällsynta urtikaria

## **Njurar och urinvägar**

Mindre vanliga urinretention

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga specifika symtom i samband med överdosering har konstaterats. På grund av Atrovents administreringsätt och stora terapeutiska bredd är det osannolikt att allvarliga antikolinerga symtom förekommer. Möjliga ringa symtom som beror på den antikolinerga effekten är torr mun, ackommodationsstörningar och takykardi.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antikolinergika, ATC-kod: R03BB01

Ipratropiumbromid är en kvartär ammoniumförening med antikolinerga (parasymptolytiska) effekter. Antikolinergika hämmar ökningen av den intracellulära halten av Ca<sup>++</sup> i luftrörens glatta muskler som beror på interaktion mellan acetylkolin och muskarinreceptorer.

Den bronkdilaterande effekten efter inhalation av Atrovent (ipratropiumbromid) är framför allt lokal och preparatet har ingen systemisk effekt.

Enligt prekliniska och kliniska studier har Atrovent inga skadliga effekter på luftvägarnas slemhinneutsöndring, mukociliära rening eller gasutbyte.

Effekten av Atrovent ECO inträder inom 20 minuter. Maximal effekt uppnås efter 1–2 timmar. Effektdurationen är 4–6 timmar hos de flesta patienter.

I kontrollerade 90 dagars studier med patienter som hade astmarelaterad bronkospasm förekom betydande förbättring av lungfunktionen (FEV<sub>1</sub> ökade med 15 %) hos 51 % av patienterna.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### *Absorption*

Den terapeutiska effekten av Atrovent ECO baserar sig på en lokal verkan i luftvägarna och är oberoende av de aktiva substansernas farmakokinetik.

Beroende på formulering och inhalationsteknik når efter inhalation ungefär 10–30 % av dosen lungorna. Den största delen av dosen sväljs. Ipratropiumbromid absorberas snabbt från luftvägarna. Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av modersubstansen är mindre än 1 % av en oral dos och

cirka 3–13 % av en inhalerad dos. Den totala systemiska biotillgängligheten av svalda och inhalerade doser av ipratropiumbromid är beräknade till 2 % respektive 7–28 %. Den svalda delen av ipratropiumdosen har ingen signifikant systemisk betydelse.

#### *Distribution*

De farmakokinetiska basparametrarna har beräknats utifrån plasmakoncentrationer efter intravenös tillförsel.

En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration kan observeras.

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{dss}$ ) är ca 176 liter (motsvarande ca 2,4 l/kg). Läkemedlet är i mycket liten grad (mindre än 20 %) bundet till plasmaproteiner. Icke-kliniska data tyder på att den kvartära aminen ipratropium inte passerar in i moderkakan eller genom blod-hjärnbarriären.

#### *Metabolism*

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 60 % av en dos genom oxidation i levern. Kända metaboliter bildas genom hydrolysis, dehydrering eller eliminering av tropinsyradelens hydroximetylgrupp och verkar ha mycket liten eller ingen effekt på muskarinreceptorer och de kan anses vara ineffektiva.

#### *Eliminering*

Den terminala halveringstiden är i genomsnitt ca 1,6 timmar. Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och en renal clearance på 0,9 l/min. I en elimineringsstudie svarade den kumulativa renala utsöndringen (6 dagar) av läkemedelsrelaterad radioaktivitet (inkluderande modersubstans och alla metaboliter) för 9,3 % efter oral administrering och 3,2 % efter inhalation. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via feces var 88,5 % efter oral administrering och 69,4 % efter inhalation. Därmed skedde största delen av utsöndringen av läkemedelsrelaterad radioaktivitet efter intravenös administrering via njurarna. Elimineringshalveringstiden för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (modersubstans och metaboliter) är 3,6 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Lokal och systemisk tolerabilitet av ipratropiumbromid har undersökts hos flera olika djurarter med flera olika administreringsvägar.

#### *Toxicitet av en engångsdos*

Vid administrering som inhalation till hanmarsvin var den lägsta dödliga dosen av ipratropiumbromid 199 mg/kg. Hos råttor orsakade de högsta tekniskt möjliga doserna (0,05 mg/kg/4 h eller 160 ipratropiumbromidsprayningar, 0,02 mg/sprayning) inte dödsfall.

Det orala  $LD_{50}$ -värdet var 1 585 mg/kg hos mus, 1 925 mg/kg hos råtta och 1 920 mg/kg hos kanin.  $LD_{50}$ -värdet för intravenöst administrerat ipratropium var 13,6 mg/kg hos mus, 15,8 mg/kg hos råtta och cirka 18,2 mg/kg hos hund. Kliniska symtom bestod av mydriasis, uttorkning av munnens slemhinna, andnöd, skakningar, kramper och/eller takykardi.

#### *Toxicitet av en upprepad dos*

Toxicitetsstudier av upprepade doser har genomförts hos råtta, kanin, hund och rhesusapa. I sex månaders studier där ipratropiumbromid gavs som inhalation var NOAEL-dosen (no-observed adverse effect level) 0,38 mg/kg/dygn till råtta, 0,18 mg/kg/dygn till hund och 0,8 mg/kg/dygn till rhesusapa. Vid intranasal administrering i sex månaders studier fick hundar inga skadliga effekter av dosen 0,20 mg/kg/dygn.

#### *Genotoxicitet och karcinogenicitet*

Ingen genotoxicitet sågs *in vitro* (Ames-test) eller *in vivo* (mikrokärntest, dominant-letal-test hos mus, cytogenetisk bestämning på benmärgsceller hos kinesisk hamster).

I långtidsstudier med mus och råtta sågs inga tumorigena eller karcinogena effekter.

### *Fortplantnings- och utvecklingstoxicitet*

Studier som undersökte ipratropiumbromids eventuella effekt på fertilitet, fostertoxicitet och peri/postnatal utveckling har gjorts med mus, råtta och kanin. Höga orala doser såsom 1 000 mg/kg/dygn till råtta och 125 mg/kg/dygn till kanin var toxiska för honan hos båda arterna och embryo/fostertoxiska hos råtta, då de orsakade minskad fostervikt. Missbildningar i samband med användningen sågs inte. De högsta tekniskt möjliga inhalationsdoserna 1,5 mg/kg/dygn till råtta och 1,8 mg/kg/dygn till kanin påverkade inte fortplantningen negativt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Norfluran (HFA 134a), etanol, renat vatten, vattenfri citronsyra

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Skyddas mot direkt solljus och värme. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalationsspray 10 ml (200 doser) med munstycke.

Lösningen finns i en 17 ml:s tryckbehållare av rostfritt stål med en 50 mikroliters doseringsventil.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Se bipacksedeln.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16493

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 8.10.2001  
Datum för den senaste förnyelsen: 27.06.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.02.2020