

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrodual sumutinliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidimonohydraatti 0,209 mg/ml, joka vastaa ipratropiumbromidia 0,2 mg/ml, salbutamolisulfaatti 1,205 mg/ml, joka vastaa salbutamoliamia 1,0 mg/ml. Yksi kerta-annos (2,5 ml) sisältää 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 2,5 mg salbutamoliamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atrodual on tarkoitettu laajentamaan keuhkoputkia vaikeisiin tai keskivaikeisiin kroonisiin obstruktiivisiin keuhkosairauksiin liittyvissä bronkospasmeissa.

Valmiste on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat antikolinergistä ja sympatomimeettistä yhdistelmähoitoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Hoito tulee aloittaa ja antaa lääkärin valvonnassa, esim. sairaalaolosuhteissa. Kotihoitoa voidaan suositella erityistapauksissa (vaikeista oireista kärsiville potilaille tai suurempia annoksia tarvitseville kokeneille potilaille), kun pieni annos nopeasti vaikuttavaa keuhkoputkia laajentavaa beeta-agonistia on ollut riittämätön helpottamaan oireita ja kun on konsultoitu erikoislääkärää.

Hoito sumutinliuksella pitää aina aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella (1 kerta-annossäiliö). Hyvin vaikeissa tapauksissa oireiden lievitykseen voidaan tarvita kaksi kerta-annossäiliötä. Hoito lopetetaan, kun on saavutettu riittävä oireiden lievitys.

Suosittelava annos *aikuisille (myös iäkkäät henkilöt)* on 1 kerta-annos (2,5 ml; 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 2,5 mg salbutamoliamia) inhaloituna 3–4 kertaa päivässä.

Jos oireiden hallintaan tarvitaan suositeltuja annoksia suurempia annoksia, olisi potilaan hoito-ohjelma arvioitava uudestaan.

Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea lisäannoksista huolimatta, potilasta tulee opastaa ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin.

Samanaikaista anti-inflammatorista hoitoa tulisi harkita astmapotilaille.

### Antotapa

Sumutinliuos inhaloidaan lääkesumuttimella.

### Erityisryhmät

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla. Valmisteen määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

#### *Pediatriset potilaat*

Valmistetta ei voida käyttää lapsipotilaille, koska käytöstä ei ole riittävästi tietoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, takyarytmia, yliherkkyys ipratropiumbromidille, salbutamolisuulfaatille, atropiinille, atropiiniinnsukuisille yhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### *Yliherkkyys*

Välittömiä yliherkkyysreaktioita (nokkosrokko, angioödeema, ihottuma, bronkospasmit, suun- ja kurkunseudun turvotus) saattaa harvoin esiintyä.

#### *Paradoksaalinen bronkospasmi*

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

#### *Silmäkomplikaatiot*

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu ilmenneen tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä beeta<sub>2</sub>-agonistin kanssa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset side- ja sarveiskalvon verentungoksesta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja konsultoida erikoislääkärinä välittömästi. Potilaalle tulee opettaa sumutinliuoksen oikea käyttö, jotta liuosta tai lääkesumua ei joutuisi silmiin. Erityisesti glaukoomataipumuksen omaavia potilaita tulee neuvoa suojaamaan silmät inhaloinnin ajaksi.

Sumutteena annettava sumutinliuos suositellaan annettavaksi suukappaleen kautta. Jos suukappaletta ei voida käyttää, sen sijasta käytettävän kasvomaskin tulee sopia potilaalle hyvin.

#### *Systeemiset vaikutukset*

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrodual-sumutinliuosta seuraavissa tiloissa: Diabetes mellitus silloin, kun hoitotasapaino on huono, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vakava orgaaninen sydän- tai verisuonisairaus, hypertyreosi, feokromosytooma, ahdaskulmaglaukooma, prostatahypertrofia tai virtsateiden ahtauma.

#### *Kardiovaskulaariset vaikutukset*

Sympatomimeettisillä lääkkeillä, kuten Atrodual-valmisteella, on kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Markkinoille tulon jälkeen saadusta käyttökokemuksesta ja kirjallisuudesta on saatu näyttöä, että salbutamolin käyttöön voi liittyä sydänlihaksen iskemioita.

Potilaita, joilla on vakava sydänsairaus (esim. iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriö tai vakava sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat salbutamolia keuhkosairauden hoitoon, 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.

#### *Hypokalemia*

Beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokalemiaa, jonka rytmihäiriöille altistavaa vaikutusta hypoksia saattaa lisätä. Näissä tilanteissa suositellaan seerumin kaliumarvojen seuranta.

#### *Ruoansulatuskanavan toimintahäiriö*

Kystista fibroosia sairastavilla potilailla saattaa esiintyä häiriöitä ruoansulatuskanavan motiliteetissa.

#### *Hengenahdistus*

Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea, hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Potilasta tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon myös, jos hoidon teho laskee.

#### *Doping-varoitus*

Valmisteen sisältämä salbutamoli voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä doping-testeissä positiivisen tuloksen.

#### *Maitohappoasidoosi*

Maitohappoasidoosia on raportoitu suuriannoksen laskimoon sekä nebulisoituna annetun lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä, pääasiassa potilailla, joita on hoidettu vaikeaan astmaan tai keuhkohtaumatautiin liittyvän bronkospasmin akuutin pahenemisen vuoksi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Laktaattipitoisuuksien kasvu saattaa johtaa hengenahdistukseen ja kompensoivaan hyperventilaatioon, jotka voidaan virheellisesti tulkita merkeiksi astmahoidon epäonnistumisesta, mikä voi johtaa aiheettomaan lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon tehostamiseen. Sen vuoksi suositellaan, että tällaisessa tilanteessa potilaiden tilaa seurataan seerumin laktaatin kohoamisen ja siitä johtuva metabolisen asidoosin kehittymisen varalta.

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

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

Beetasympatomimeetit, antikolinergit ja ksantiinjohdokset saattavat lisätä valmisteen haittavaikutuksia. Varsinkin ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat voivat samanaikaisesti käytettynä vähentää Atrodual sumutinjohdoksen bronkodilatoivaa vaikutusta.

Vaikean astman hoidossa tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä samanaikainen ksantiinjohdosten, steroidien ja diureettien käyttö saattaa potensoida beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettien hypokaleemista vaikutusta. Hypokalemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä digoksiinia käyttävillä potilailla. Lisäksi hypoksia voi pahentaa hypokalemian arytmoogeenistä vaikutusta. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seuranta.

Varovaisuutta tulee noudattaa 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidi- ja salbutamolisulfaattiyhdistelmän tai näiden lääkeaineiden yksittäisistä vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Non-kliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ja salbutamolilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### Raskaus

Atrodual sumutinliuoksen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Atrodual sumutinliuosta käytettäessä tulee ottaa huomioon sen kohdun supistumista ehkäisevä vaikutus.

Tästä syystä Atrodual-valmisteen käytön tuoma hyöty todetun tai epäillyn raskauden aikana tulee punnita sikiöön mahdollisesti kohdistuvaan riskiin nähden. Kuitenkin varovaisuussyistä Atrodual-sumutinliuoksen, kuten minkä tahansa lääkkeen, käyttöä tulisi välttää varsinkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Non-kliniiset kokeet eivät ole osoittaneet ipratropiumbromidilla olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaatio- tai intranasaaliannon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut annokset ihmisille. Muilla antotavoilla kuin inhaloimalla tehdyt non-kliniiset kokeet eivät osoittaneet salbutamolilla olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia, ellei suositeltua ihmisen päivittäistä enimmäisannosta inhalaationa ylitetty.

### Imetys

Salbutamolisulfaatin ja ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. On epätodennäköistä, että erityisesti inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidon välityksellä merkittäviä määriä lapseen. Atrodual-valmisteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua pidättyvästi.

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Atrodual-valmisteen antikolinergisten ja beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, Atrodual-valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky, kurkun ärsytys, yskä, kuiva suu, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (mukaan lukien ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja heitehuimaus.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

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 ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### Immuunijärjestelmä:

Harvinainen anafylaktinen reaktio\*, yliherkkyys\*

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinainen hypokalemia\*  
Tuntematon maitohapposidoosi (ks. kohta 4.4)

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen	hermostuneisuus
Harvinainen	psykkinen häiriö*

Hermosto:

Melko harvinainen	heitehuimaus, päänsärky, vapina
-------------------	---------------------------------

Silmät:

Harvinainen	glaukooma*, sarveiskalvon turvotus, sidekalvon verentungos*, silmän akkommodaatiohäiriöt, kohonnut silmän sisäinen paine*, silmäkipu*, mydriaasi*, näön hämärtyminen*, valorenkaiden näkeminen*
-------------	---

Sydän:

Melko harvinainen	takykardia, palpitaatio
Harvinainen	sydänlihaskemia*, rytmihäiriö, supraventrikulaarinen takykardia*, eteisvärinä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen	yskä, äänen käheys
Harvinainen	bronkospasmi*, paradoksaalinen bronkospasmi*, kurkunpäänkouristus*, nieluturvotus*, kurkun kuivuus

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen	kuiva suu, pahoinvointi, kurkun ärsytys
Harvinainen	ripuli, suun turvotus*, oksentelu, ummetus, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, stomatiitti*

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen	ihoreaktio (kuten ihottuma, kutina, urtikaria)
Harvinainen	angioedeema*, urtikaria*, ihottuma, kutina, liihakkoilu*

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinainen	lihasheikkous*, lihaskouristus, lihaskipu*
-------------	--

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinainen	virtsaumpi
-------------	------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Harvinainen	voimattomuus
-------------	--------------

Tutkimukset

Melko harvinaiset	systolisen verenpaineen nousu
Harvinaiset	diastolisen verenpaineen lasku*

\* Haittavaikutusta ei havaittu missään valituissa Atrodual-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Korvaava esiintymistiheyden arviointi on laskettu EU:n valmisteyhteenvedon ohjeiston mukaisesti ( $3/3488 = 0,00086$  viitaten esiintymistiheyteen ”harvinainen”).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

*Oireet:* Ipratropiumbromidin antotavasta ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen yliannostuksen oireet (mm. suun kuivuminen ja akkomodaatiohäiriöt) ovat lieviä ja ohimeneviä. Mahdolliset Atrodual-sumutinliuoksen yliannostuksesta johtuvat oireet ovat siten pääasiassa salbutamolien aiheuttamia. Oireina saattaa esiintyä takykardiaa, palpitaatiota, vapinaa, hypertensiota, hypotensiota, hypokalemiaa, rintakipuja, arytmiä sekä kasvojen ja kaulan punotusta. Metabolista asidoosia on myös havaittu salbutamolien yliannostuksen yhteydessä, mukaan lukien maitohappoasidoosia, jota on raportoitu lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä suuriin hoitoannoksiin ja yliannostukseen liittyen. Siksi potilaan seuranta kohonneen seerumin laktaattipitoisuuden ja siitä johtuvan metabolisen asidoosin varalta voi olla aiheellista yliannostustilanteissa (erityisesti jos takypnea jatkuu tai pahenee, vaikka bronkospasmin muut löydökset, kuten hengityksen vinkuminen helpottuvat).

### *Hoito:*

Atrodual-hoito pitää lopettaa. Happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon seuranta pitää harkita. Rauhoittavat lääkkeet, vakavissa tapauksissa jopa tehohoito voi olla tarpeen. Salbutamolien antidootina käytetään yleensä selektiivisiä beeta<sub>1</sub>-salpaajia. Niitä käytettäessä on otettava huomioon, että bronkokonstriktio voi voimistua.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: Adrenergiset aineet ja muut astmalääkkeet, ATCkoodi: R03AL02

Atrodual-sumutinliuos on bronkospasmolyttinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina ipratropiumbromidia ja salbutamolisuльфaattia.

#### *Vaikutusmekanismi ja farmakodynamiikka*

*Ipratropiumbromidi* on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasympatolyttisiä) vaikutuksia. Non-kliinisissä tutkimuksissa sen on havaittu estävän vegaalisia refleksejä antagonisoimalla asetyylikoliinin vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa intrasellulaarisen Ca<sup>++</sup>-pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta. Ipratropiumbromidin inhaloinnin jälkeen tapahtuva bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen ja kohdentuu keuhkoihin, eikä valmisteella ole systeemistä vaikutusta.

*Salbutamoli* on beeta<sub>2</sub>-sympatomimeetti, joka relaksoi hengitysteiden sileitä lihaksia. Se relaksoi kaikki sileät lihakset henkitorvesta bronkioleihin asti ja suojaaa bronkokonstriktiota. Atrodual-sumutinliuoksen vaikutus kohdistuu keuhkoissa samanaikaisesti sekä muskariini- että beeta<sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Atrodual-sumutinliuosta antamalla aiheutettu bronkodilataatio on suurempi kuin annettaessa kumpaakin ainetta erikseen ilman, että haittavaikutukset voimistuvat.

#### *Lapsipotilaat*

Atrodual-valmistetta ei ole tutkittu lapsipotilailla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

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 tapahtuvaan lääkkeen hyötyosuuteen.

Yksittäisten aineiden, ipratropiumbromidin ja salbutamolisuulfaatin, systeeminen imeytyminen ei lisäännä inhaloitaessa niitä samanaikaisesti. Atrodual-sumutinjauksella saavutettu additiivinen vaikutus perustuu siten sen yksittäisten aineiden paikalliseen yhteisvaikutukseen keuhkoissa.

### Ipratropium

#### *Imeytyminen*

Ipratropiumin (kanta-aine) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0 - 24 h) on alle 1 % oraalisen annon jälkeen ja noin 3 - 13 % inhalaation jälkeen. Perustuen tähän tietoon ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus oraalisen annon jälkeen on arvioitu 2 %:ksi ja inhalaation jälkeen 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 ( $V_{dss}$ ) on noin 176 litraa (vastaa noin 2,4 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Non-kliniiset tiedot osoittavat, että kvaternäärinen amiini ipratropium ei läpäise istukkaa eikä veriaivo-estettä.

#### *Biotransformaatio*

Laskimoon annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu suurimmaksi osaksi luultavasti hapettamalla maksassa. Virtsan päämetaboliitit sitoutuvat heikosti 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. Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika (pääyhdiste ja metaboliitit) on 3,6 tuntia.

### Salbutamoli

#### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Niety salbutamoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti joko hengitysteiden tai maha-suolikanavan kautta ja sen hyötyosuus on noin 50 %. Salbutamolien keskimääräinen huippupitoisuus 492 pg/ml plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa Atrodual-inhalaation jälkeen. Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Näennäinen jakaantumistilavuus ( $V_z$ ) on noin 156 litraa (vastaa noin 2,5 l/kg). Vain 8 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Non-kliniisissä tutkimuksissa aivoista on löydetty noin 5 % pitoisuus salbutamolia plasmassa. Tämä lääkeaineen määrä kuitenkin luultavasti kuvaa lääkeaineen jakautumista aivojen ekstrasellulaarinsteessä.

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Yhden inhalaatioannoksen jälkeen noin 27 % arvioidusta suukappaleen kautta saadusta annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana.

Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 4 tuntia, keskimääräinen kokonaispuhdistuma

480 ml/min ja munuaispuhdistuma 291 ml/min. Salbutamoli metaboloituu konjugoitumalla salbutamoli 4'-O-sulfaatiksi. Salbutamolin R(-)-enantiomeeri (levosalbutamoli) metaboloituu valikoivasti ja poistuu elimistöstä nopeammin kuin S(+)-enantiomeeri. Niellystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattoman 31,8 % ja sulfaattikonjugaattina 48,2 %.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yksittäisillä vaikuttavilla aineilla, ipratropiumpromidilla ja salbutamolisuulfaatilla, tehtyjen eläinkokeiden perusteella Atrodual sumutinliuoksella ei ole kliinisesti merkitseviä turvallisuusriskejä, kun käytetään suositeltuja annoksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

natriumkloridi, kloorivetyhappo, puhdistettu vesi. Liuoksen pH on 3,4.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C:ssa. Valmiste ei saa jäättyä. Säilytä kerta-annossäiliöt alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Värittömät muoviset (LDPE) 2,5 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 ja muut käsittelyohjeet**

Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Sumutinliuos otetaan lääkesumuttimen avulla. Atrodual sumutinliuosta ei suositella annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa samalla lääkesumuttimella.

Värjäntynyttä liuosta ei saa käyttää.

Kerta-annossäiliössä oleva sumutinliuos ei sisällä säilytysainetta. Mikrobin pääsyn estämiseksi kerta-annossäiliön sisältö tulee käyttää mahdollisimman pian avaamisen jälkeen ja jokaista lääkityskertaa varten tulee avata uusi säiliö.

Osittain käytetyt, avatut ja vahingoittuneet säiliöt tulee toimittaa apteekkiin hävitettäväksi.

Sumutteena annettava sumutinliuos suositellaan otettavaksi suukappaleen kautta. Sen tilalla voidaan tarvittaessa käyttää potilaalle hyvin sopivaa kasvomaskia.

Ks. tarkemmin pakkausseloste.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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



Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12394

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.2.1997 / 26.03.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atrodual lösning för nebulisator

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ipratropiumbromidmonohydrat 0,209 mg/ml motsvarande 0,2 mg/ml ipratropiumbromid;  
salbutamolsulfat 1,205 mg/ml motsvarande 1,0 mg/ml salbutamol.

En singeldos (2,5 ml) innehåller 0,5 mg ipratropiumbromid och 2,5 mg salbutamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator

Klar, färglös eller nästan färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Atrodual är avsett för bronkvidgande behandling vid bronkospasm i samband med svåra eller medelsvåra kroniska obstruktiva lungsjukdomar.

Preparatet är avsett för patienter som behöver kombinationsbehandling med antikolinerga och sympatomimetiska läkemedel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandlingen ska inledas och administreras under medicinsk tillsyn, t.ex. på sjukhus. Behandling i hemmet kan rekommenderas i undantagsfall (till patienter med svåra symtom eller till erfarna patienter som behöver högre doser) efter konsultation med specialist i fall där behandling med en låg dos av en snabbverkande bronkvidgande beta-agonist inte har gett tillräcklig symtomlindring.

Behandling med lösning för nebulisator ska alltid inledas med en den lägsta rekommenderade dosen (1 endosbehållare). I mycket svåra fall kan symtomlindring kräva två endosbehållare. Behandlingen avslutas när tillräcklig symtomlindring har uppnåtts.

Rekommenderad dos för *vuxna (inklusive äldre)* är 1 singeldos (2,5 ml; 0,5 mg ipratropiumbromid och 2,5 mg salbutamol) som inhaleras 3–4 gånger dagligen.

Om högre doser än de rekommenderade behövs för symtomkontroll, bör patientens behandlingsplan bedömas på nytt.

Om patienten får akut eller snabbt tilltagande dyspné trots tilläggsdoser ska patienten rådas att omedelbart kontakta läkare.

Samtidig antiinflammatorisk behandling ska övervägas hos astmapatienter.

### Administreringssätt

Lösningen för nebulisator ska administreras via en nebulisator.

### Särskilda patientgrupper

#### *Lever- eller njurinsufficiens*

Preparatet har inte studerats hos patienter med lever- eller njurinsufficiens och bör därför förskrivas med försiktighet i dessa patientgrupper.

#### *Pediatrik population*

Preparatet kan inte användas hos pediatrika patienter då det saknas tillräcklig information från användning till barn.

## **4.3 Kontraindikationer**

Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, takyarytmi, överkänslighet mot ipratropiumbromid, salbutamolsulfat, atropin, atropinliknande substanser eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Överkänslighet*

Omedelbara överkänslighetsreaktioner (urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm och orofaryngealt ödem) kan inträffa i sällsynta fall.

#### *Paradoxal bronkospasm*

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

#### *Ögonkomplikationer*

Ögonkomplikationer (t.ex. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom, ögonsmärta) har rapporterats när ipratropiumbromid i samband med inhalation har kommit i kontakt med ögonen antingen ensamt eller i kombination med en beta<sub>2</sub>-agonist. Symtom på akut trångvinkelglaukom är ögonsmärta och -irritation, dimsyn, färgglorior eller färgmönster i synfältet samtidigt som ögonen är röda på grund av blodstockning i bind- och hornhinnan. Skulle dessa symtom uppstå ska behandling med miotiska ögondroppar inledas och specialist omedelbart uppsökas. Patienten måste instrueras att använda lösningen för nebulisator på ett korrekt sätt för att förhindra att lösning eller spray kommer i ögonen. Att skydda ögonen under inhalering är speciellt viktigt för patienter som löper risk för glaukom.

Den nebuliserade lösningen för nebulisator bör inhaleras med hjälp av ett munstycke. Om munstycke inte kan användas och en nebulisatormask används istället, måste denna passa patienten väl.

#### *Systemiska effekter*

Vid följande tillstånd ska Atrodual lösning för nebulisator endast förskrivas med försiktighet: dåligt kontrollerad diabetes mellitus, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarlig organisk hjärt- eller kärlsjukdom, hypertyreos, feokromocytom, trångvinkelglaukom, prostatahypertrofi eller urinvägsobstruktion.

#### *Kardiovaskulära effekter*

Kardiovaskulära effekter kan uppkomma med sympatomimetiska läkemedel, däribland Atrodual. Användningserfarenhet efter introduktionen på marknaden och litteratur har gett bevis på att användning av salbutamol kan förknippas med hjärtmuskelschemi.

Patienter med allvarlig hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, arytmier eller allvarlig hjärtsvikt)

som får salbutamol för behandling av lungsjukdom bör informeras om att kontakta sjukvården i händelse av bröstsmärta eller vid andra symtom på förvärrad hjärtsjukdom. Bedömning av symtom som dyspné och bröstsmärta kräver särskild uppmärksamhet då dessa symtom antingen kan ha sitt ursprung i luftvägarna eller hjärtat.

#### *Hypokalemi*

Användning av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika kan leda till hypokalemi, vars arytmieponerande effekt hypoxi kan öka. Uppföljning av kaliumnivåerna i serum rekommenderas i dessa situationer.

#### *Funktionsstörningar i magtarmkanalen*

Patienter med cystisk fibros kan uppleva störningar av mag-tarmmotiliteten.

#### *Dyspné*

Patienter ska rådats att omedelbart uppsöka läkare vid akut eller snabbt tilltagande dyspné. Patienten ska rådats att uppsöka läkare också om behandlingens effekt minskar.

#### *Dopningsvarning*

Salbutamol som finns i läkemedlet kan leda till ett positivt resultat i dopningstester som idrottare genomgår.

#### *Laktacidosis*

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga doser med kortverkande beta-agonister som givits intravenöst och med nebulisator, framför allt hos patienter som behandlats för en akut exacerbation av bronkospasm vid svår astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8 och 4.9). En ökning av laktatnivåer kan leda till dyspné och kompensatorisk hyperventilering som kan misstolkas som behandlingssvikt av astma, vilket kan leda till olämplig ökning av behandling med kortverkande beta-agonister. Det rekommenderas därför att dessa patienter uppföljas med avseende på ökning av serumlaktatnivåer och utveckling av metabolisk acidosis.

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

Samtidig långstidsadministrering av Atrodual med andra antikolinergika har inte studerats. Därför rekommenderas det inte.

Biverkningar kan förstärkas vid samtidig administrering av betasympatomimetika, antikolinergika och xantinderivat. Särskilt icke-kardioselektiva betablockerare kan vid samtidig användning minska den bronkdilaterande effekten av Atrodual lösning för nebulisator.

Vid behandling av svår astma krävs särskild försiktighet, eftersom samtidig användning av xantinderivat, steroider och diuretika kan förstärka den hypokalemiska effekten av beta<sub>2</sub>-sympatomimetika. Hypokalemi kan öka rytmrubbningar i hjärtat hos patienter som använder digoxin. Dessutom kan hypoxi förvärra den arytmogena effekten av hypokalemi. I sådana situationer rekommenderas uppföljning av serumkaliumnivån.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av monoaminoxidashämmare och tricykliska antidepressiva, eftersom dessa medel kan förstärka effekten av betasympatomimetika.

Inhalation av halogenerade kolväteanestetika, t.ex. halotan, trikloretylen och enfluran, kan förstärka effekter av betasympatomimetika på hjärt-kärlsystemet.

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

#### Fertilitet

Inga kliniska studier avseende effekten på människans fertilitet har utförts med preparatet. Kliniska studiedata om fertilitet är varken tillgängliga för kombinationen av ipratropiumbromid och salbutamol eller för vardera substansen i kombinationen.

Icke-kliniska studier gjorda med ipratropiumbromid och salbutamol visade ingen negativ effekt på fertiliteten.

### Graviditet

Säkerheten av Atrodual lösning för nebulisator under graviditet har inte utretts. Den hämmande effekt som Atrodual lösning för nebulisator har på livmoderkontraktioner ska beaktas.

Fördelarna med att använda Atrodual under en bekräftad eller misstänkt graviditet måste därför vägas mot potentiella risker för fostret. Av säkerhetsskäl ska dock användning av Atrodual lösning för nebulisator, liksom vilket läkemedel som helst, undvikas särskilt under graviditetens första trimester.

Icke-kliniska tester har inte visat att ipratropiumbromid skulle ha embryotoxiska eller teratogena effekter efter administrering som inhalation eller intranasalt i doser som var betydligt högre än de rekommenderade doserna för människa. Icke-kliniska tester där andra administreringsvägar än inhalation använts visade inte att salbutamol skulle ha direkta eller indirekta skadliga effekter om den rekommenderade maximala dagliga dosen för människa genom inhalation inte överskreds.

### Amning

Det är inte känt huruvida salbutamolsulfat och ipratropiumbromid utsöndras i modersmjölk. Det bedöms som osannolikt att ipratropiumbromid skulle nå barnet via mjölken i någon större omfattning, i synnerhet vid inhalation av läkemedlet. Atrodual ska användas återhållsamt under amning.

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

Inga studier som gäller 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 patienter till försiktighet vid sysslor som kräver skärpt uppmärksamhet såsom bilkörning eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga och beta<sub>2</sub>-sympatomimetiska egenskaperna hos Atrodual. Som med alla inhalationsbehandlingar kan Atrodual orsaka symtom på lokal irritation.

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

### Sammanfattande biverkningsförteckning

Biverkningarna har samlats från kliniska studier 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:

Sällsynta	anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*
-----------	---

### Metabolism och nutrition:

Sällsynta	hypokalemi*
Ingen känd frekvens	laktacidosis (se avsnitt 4.4)

Psykiska störningar:

Mindre vanliga	nervositet
Sällsynta	psykisk påverkan*

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, tremor
----------------	--------------------------

Ögon:

Sällsynta	glaukom*, kornealt ödem, konjunktival hyperemi*, ackommodationsstörningar i ögat, ökat intraokulärt tryck*, ögonsmärta*, mydriasis*, dimsyn*, färgglorior i synfältet*
-----------	--

Hjärtat:

Mindre vanliga	takykardi, palpitationer
Sällsynta	myokardischemi*, arytm, supraventrikulär takykardi*, förmaksflimmer

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga	hosta, heshet
Sällsynta	bronkospasm*, paradoxal bronkospasm*, laryngospasm*, farynxödem*, halstorrhet

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga	muntorrhet, illamående, halsirritation
Sällsynta	diarré, ödem i munnen*, kräkningar, förstoppning, funktionsstörningar i magtarmkanalen, stomatit*

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga	hudreaktioner (såsom hudutslag, klåda, urtikaria)
Sällsynta	angioödem*, urtikaria*, hudutslag, klåda, hyperhidros*

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta	muskelkvävhet*, muskelkramp, myalgi*
-----------	--------------------------------------

Njurar och urinvägar:

Sällsynta	urinretention
-----------	---------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Sällsynta	asteni
-----------	--------

Undersökningar:

Mindre vanliga	ökat systoliskt blodtryck
Sällsynta	minskat diastoliskt blodtryck*

\* Biverkningar har inte setts i några av de valda kliniska studierna med Atrodual. Ersättande uppskattning av förekomstfrekvensen har räknats ut enligt EU:s anvisningar för produktresuméer (3/3488 = 0,00086, vilket tyder på förekomstfrekvensen "sällsynt").

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

*Symtom:* På grund av ipratropiumbromids administreringsätt och stora terapeutiska bredd är symtom på överdosering (t.ex. muntorrhet och ackommodationsstörningar) lindriga och övergående. Eventuella symtom av överdosering med Atrodual lösning för nebulisator kommer därför förmodligen att orsakas av salbutamol. Symtom kan innebära takykardi, palpitationer, tremor, hypertension, hypotension, hypokalemi, bröstsmärtor, arytmier och rodnad i ansiktet och på halsen. Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol. Detta omfattar bl.a. laktacidosis som har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser och överdosering med kortverkande beta-agonister. Därför kan uppföljning med avseende på ökning av serumlaktatnivåer och därmed metabolisk acidosis vara nödvändig i händelse av överdosering (särskilt vid varaktig eller förvärrad takypné trots förbättring av andra tecken på bronkospasm såsom väsende andning).

### *Behandling:*

Behandlingen med Atrodual ska avbrytas. Elektrolyt- och syra-bas-kontroller bör övervägas.

Lugnande medel, i allvarliga fall även intensivvård kan behövas.

Selektiva beta<sub>1</sub>-blockerare används i allmänhet som antidot för salbutamol. Man måste dock beakta att detta kan leda till ökad bronkkonstriktion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider, ATC-kod: R03AL02

Atrodual lösning för nebulisator är ett bronkospasmolytiskt kombinationspreparat som innehåller de aktiva substanserna ipratropiumbromid och salbutamolsulfat.

#### *Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper*

*Ipratropiumbromid* är en kvartär ammoniumförening med antikolinerga (parasymptomolytiska) egenskaper. I icke-kliniska studier förhindrar den vagala reflexer genom att blockera effekten av acetylkinin. Antikolinergika förhindrar den ökning av intracellulärt Ca<sup>++</sup> som orsakas av acetylkininets effekt på de muskarina receptorer i bronkernas glatta muskulatur. Den bronkdilaterande effekten efter inhalation av ipratropiumbromid är framför allt lokal och riktar sig mot lungorna, och preparatet har ingen systemisk effekt.

*Salbutamol* är ett beta<sub>2</sub>-sympatomimetikum som verkar relaxerande på luftvägarnas glatta muskulatur. Det verkar relaxerande på all glatt muskulatur från luftstrupen till bronkiolerna och skyddar mot bronkkonstriktion.

Atrodual lösning för nebulisator ger effekt på både muskarina och beta<sub>2</sub>-adrenerga receptorer i lungorna. Kliniska studier har visat att bronkdilatation som orsakats genom administrering av Atrodual är större än när båda substanserna ges separat, utan att biverkningarna ökar.

#### *Pediatrisk population*

Atrodual har inte studerats i den pediatrika populationen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter inhalation når 10–39 % av dosen lungorna beroende på läkemedelsform, inhalationsteknik och doseringsapparat. Resten av dosen blir kvar i munstycket, munnen och övre delen av luftvägarna (orofarynx).

Den del av dosen som når lungorna absorberas snabbt (inom minuter). Den del av dosen som blir kvar i orofarynx sväljs och hamnar i mag-tarmkanalen. Den systemiska exponeringen är därför en funktion av både oral biotillgänglighet och biotillgänglighet via lungorna.

Systemisk absorbering av de enskilda substanserna ipratropiumbromid och salbutamolsulfat ökar inte när de inhaleras samtidigt. Den additiva effekten som uppnås med Atrodual lösning för nebulisator baserar sig därmed på lokal samverkan av de enskilda substanserna i lungorna.

### Ipratropium

#### *Absorption*

Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av ipratropium (modersubstansen) uppskattas mindre än 1 % av en oral dos och cirka 3–13 % av en inhalerad dos. Baserat på dessa data är den totala biotillgängligheten av orala respektive inhalerade doser av ipratropiumbromid beräknad till 2 % respektive 7–28%. Den svalda delen av ipratropiumbromiddosen har ingen signifikant systemisk betydelse.

#### *Distribution*

De farmakokinetiska basparametrarna har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration har observerats.

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{dss}$ ) är ca 176 liter (motsvarar cirka 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 genom placentan eller blod-hjärnbarriären.

#### *Metabolism*

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 60 % av dosen, till största delen troligen genom oxidation i levern. De huvudsakliga metaboliterna i urin binder dåligt till muskarina receptorer och har bedömts som verkningslösa.

#### *Eliminering*

Halveringstiden i den terminala eliminationsfasen är cirka 1,6 timmar. Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och ett renalt clearance på 0,9 l/min. I en studie avseende utsöndring (6 dagar) var den kumulativa renala utsöndringen av läkemedelsrelaterad radioaktivitet (inklusive modersubstans och alla metaboliter) 9,3 % efter oral administrering och 3,2 % efter inhalation. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via feces var 88,5 % efter oral dosering och 69,4 % efter inhalation. Halveringstiden för elimination av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (modersubstans och metaboliter) är 3,6 timmar.

### Salbutamol

#### *Absorption och distribution*

Svald salbutamol absorberas snabbt och fullständigt antingen via luftvägarna eller via magtarmkanalen och har en biotillgänglighet på ungefär 50 %. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration på 492 pg/ml salbutamol ses inom tre timmar efter administrering av Atrodual genom inhalation.

Farmakokinetiska basparametrar har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administrering. Den skenbara distributionsvolymen ( $V_z$ ) är ca 156 liter (motsvarar cirka 2,5 l/kg). Endast 8 % av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. Icke-kliniska studier återfinns ca 5 % av plasmakoncentrationen av salbutamol i hjärnan. Dock utgör denna mängd förmodligen substansens distribution i hjärnans extracellulärvätska.

#### *Metabolism och eliminering*

Efter en inhalerad dos utsöndras cirka 27 % av den uppskattade dosen från munstycket oförändrat i



urinen inom 24 timmar.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden är ca 4 timmar med ett genomsnittligt totalt clearance på 480 ml/min och ett genomsnittligt renalt clearance på 291 ml/min. Salbutamol metaboliseras genom konjugering till salbutamol 4'-O-sulfat. R(-)-enantiomeren av salbutamol (levosalbutamol) metaboliseras selektivt och försvinner ur kroppen snabbare än S(+)-enantiomeren. 31,8 % av en svalg dos utsöndrades via urin som oförändrad substans och 48,2 % som sulfatkonjugat.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Enligt djurstudier med de enskilda aktiva substanserna ipratropiumbromid och salbutamolsulfat förknippas Atrodual lösning för nebulisator inte med några kliniskt signifikanta säkerhetsrisker när rekommenderade doser används.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid, saltsyra, renat vatten. Lösningens pH är 3,4.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvara endosbehållarna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Färglösa 2,5 ml endosbehållare av plast (LDPE). Endosbehållarna finns i en remsa med 10 behållare som är förpackad i en påse av aluminiumlaminat.

60 endosbehållare (10 endosbehållare per remsa, 6 remsor).

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

Innehållet i en endosbehållare är färdigt för användning som sådant. Lösningen för nebulisator tas med hjälp av en nebulisator.

Administrering av Atrodual lösning för nebulisator samtidigt med andra läkemedel i samma nebulisator rekommenderas inte.

Färgad lösning får inte användas.

Lösning för nebulisator i endosbehållare innehåller inget konserveringsmedel. För att förhindra att mikrober kommer in i lösningen ska innehållet i en endosbehållare användas så snart som möjligt efter öppnandet och en ny behållare ska öppnas för varje administreringsgång.

Delvis använda, öppnade och skadade behållare ska levereras till apotek för förstörelse.

Det rekommenderas att nebuliserad lösning för nebulisator inhaleras med hjälp av ett munstycke. Vid behov kan en nebulisatormask som passar patienten användas i stället.

Se bipacksedeln för närmare information.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12394

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

24.2.1997 / 26.03.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.01.2020