

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent comp. ECO 20/50 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidi 0,4 mg/ml ja fenoterolihydrobromidi 1 mg/ml.

Yksi annos (suihke) sisältää 20 mikrog ipratropiumbromidia ja 50 mikrog fenoterolihydrobromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- a) Akuutin astmakohtauksen oireenmukainen hoito.
- b) Rasitusastman ehkäisy.
- c) Oireenmukainen hoito keuhkoastmassa ja keuhkohtaumataudissa (COPD).

Astman hoidossa tulisi harkita samanaikaista inhaloitavien glukokortikoidien käyttöä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

a) *Akuutit astmakohtaukset*

Akuutissa astmakohtauksessa 2 inhalaatiota. Jos vaikutus ei ole selvästi havaittavissa 5 minuutin kuluttua, voidaan annos toistaa.

Mikäli 4 inhalaation jälkeen astmakohtaus ei ole lievittynyt, tulee hakeutua lääkärin hoitoon.

Seuraava annos tulisi toistaa aikaisintaan 2 tunnin kuluttua.

b) *Rasitusastman ehkäisy*

Suosittelava annos on 1 - 2 inhalaatiota ennen altistusta tai tarvittaessa 3 kertaa päivässä; suositeltava maksimivuorokausiannos on 8 inhalaatiota.

c) *Keuhkoastma ja keuhkohtaumatauti*

Mikäli muun hoidon lisäksi säännöllinen bronkospasmolyyttinen hoito on tarpeen, on suositeltava annos 1 - 2 inhalaatiota 3 kertaa päivässä. Suositeltava maksimivuorokausiannos on 8 inhalaatiota.

Keuhkoastmapotilaille valmistetta pitäisi käyttää vain tarvittaessa.

Pediatriset potilaat

Lapsille Atrovent comp. ECO -inhalaatiosumutetta pitää antaa aikuisen valvonnassa.

Antotapa

Potilaille tulee opettaa valmisteen oikea käyttö onnistuneen hoidon varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys fenoterolihydrobromidille, atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia tai takyarytmia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalemia

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokalemiaa (ks. myös kohta 4.9).

Pitkäaikainen käyttö

Keuhkoastmapotilaille valmistetta pitäisi käyttää vain tarvittaessa. Lievää keuhkoastmatautia sairastaville potilaille oireenmukainen käyttö on suotavampaa kuin jatkuva käyttö. Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä tulisi keuhkoastmapotilaita ja steroidiherkkää keuhkoastmatautia sairastavia potilaita seurata mahdollisen anti-inflammatorisen lääkityksen (inhaloitavat glukokortikoidit) aloittamisen tai sen annostuksen muuttamisen tarpeen arvioimiseksi.

Jos bronkokonstriktio jatkuu beeta₂-agonisti-annosten lisäystä pitkäaikaisesta käytöstä huolimatta, kyseessä saattaa olla taudin hallinnan heikentyminen. Tällöin potilaan hoito-ohjelma ja erityisesti anti-inflammatorisen (inhaloitavat glukokortikoidit) lääkityksen riittävyys pitäisi arvioida uudelleen.

Hengenahdistus

Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea, hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Yhtäaikainen käyttö muiden beetasympatomimeettien kanssa

Muita beetasympatomimeettejä pitää käyttää Atrovent comp. ECO -inhalaatiosumutteen kanssa vain lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.5).

Systeemiset vaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent comp. ECOa seuraavissa tilanteissa etenkin suuria annoksia käytettäessä: Epätasapainossa oleva sokeritauti, äskettäinen sydäninfarkti, vakava sydän- tai verisuonisairaus, hypertyreosi, feokromosytooma, tai potilaat, joiden virtsantulo virtsateistä on vaikeutunut (esim. prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Sympatomimeettisillä lääkkeillä, kuten Atrovent comp. ECO -valmisteella, voi olla kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Markkinoille tulon jälkeen saadusta käyttökokemuksesta ja kirjallisuudesta on saatu näyttöä, että beeta-agonistien käyttöön voi liittyä harvinaista sydänlihaksen iskemiaa. Potilaita, joilla on vakava sydänsairaus (esim. iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriö tai vakava sydämen vajaatoiminta) ja jotka käyttävät Atrovent comp. ECO -valmistetta, on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä on rintakipua tai muita pahenevan sydänsairauden oireita. Oireiden kuten hengenahdistuksen ja rintakivun arviointiin pitää kiinnittää huomiota, koska ne voivat olla joko hengitys- tai sydänperäisiä.

Silmäkomplikaatiot

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent comp. ECO -valmistetta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma. Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä (suihkutettaessa) joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa.

Potilaille tulee opettaa inhalaatioaerosolin oikea käyttö, jotta aerosolia ei joutuisi silmiin.

Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita voivat olla silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen sekä sidekalvon kongestiosta ja sarveiskalvon

turvotuksesta johtuva silmien punoitus. Näiden oireiden ilmaantuessa hoito pitää aloittaa mioottisilla silmätipoilta sekä konsultoida erikoislääkärää.

Ruuansulatuskanavan toimintahäiriö

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

Yliherkkyys

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muutkin inhaloitavat lääkkeet Atrovent comp. ECO voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, joka voi olla hengenvaarallinen. Jos potilas saa paradoksaalisen bronkospasmin, Atrovent comp. ECO -hoito tulee lopettaa välittömästi ja sen sijasta on aloitettava jokin vaihtoehtoinen hoito.

Doping-varoitus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Beetasympatomimeetit, antikolinergit ja ksantiinijohdokset (kuten teofylliini) voivat voimistaa Atrovent comp. ECO:n bronkodilatoivaa vaikutusta. Beetasympatomimeetit, systeemisesti käytettävät antikolinergit ja ksantiinijohdokset (esim. teofylliini) saattavat myös lisätä Atrovent comp. ECO -valmisteen haittavaikutuksia. Beetasalpaajat voivat samanaikaisesti käytettyinä vähentää merkittävästi Atrovent comp. ECO:n bronkodilatoivaa vaikutusta.

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokaleemiaa. Vaikeaa hengitysteiden ahtaumaa sairastavien potilaiden hoidossa tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä samanaikainen ksantiinijohdosten, kortikosteroidien ja diureettien käyttö saattaa voimistaa beeta₂-sympatomimeettien hypokaleemista vaikutusta. Hypokaleemia saattaa lisätä digoksiinia saavien potilaiden alttiutta rytmihäiriöihin. Lisäksi hypoksia voi pahentaa hypokalemian arytmoogeenista vaikutusta. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seurainta.

Beeta₂-agonistia sisältävien valmisteiden annossa on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä, koska ne saattavat tehostaa beetasympatomimeettien vaikutusta.

Halogenoituja hiilivetyjä sisältävien anesteettien, kuten halotaanin, trikloorietyleenin ja enfluraanin inhalointi saattaa lisätä beetasympatomimeettien kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidi- ja fenoterolihydrobromidiyhdistelmän tai näiden lääkeaineiden yksittäisistä vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Ei-kliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidia ja fenoterolihydrobromidia tutkittiin yksittäin, eikä niillä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Ei-kliiniset kokeet eivät ole osoittaneet valmisteella olevan teratogeenistä vaikutusta, mutta valmisteen

käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä kliinisesti selvitetty. Atrovent comp. ECO -inhalaatiosumutteen, kuten minkä tahansa lääkkeen, käyttöä tulisi välttää varsinkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Valmisteen käyttöä tulisi välttää ennen synnytystä, koska fenoteroli saattaa hidastaa ja pitkittää synnytystä estämällä kohdun supistuksia.

Beeta₂-sympatomimeettien käyttö raskauden loppupuolella tai suurina annoksina raskauden aikana saattaa aiheuttaa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneeseen lapseen (vapinaa, takykardiaa, veren sokeripitoisuuden heilahteluja, hypokalemiaa).

Imetys

Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että fenoteroli erittyy äidinmaitoon. Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Atrovent comp. ECO -valmisteen turvallisuutta imetyksen aikana ei ole riittävästi selvitetty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, vapinaa, silmän akkommodaatiohäiriötä, 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 Atrovent comp. ECO -valmisteen antikolinergisten ja adrenergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, Atrovent comp. ECO -valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat yskä, kuiva suu, päänsärky, vapina, nielutulehdus, pahoinvointi, heitehuimaus, käheys, takykardia, palpitaatiot, oksentelu, systolisen verenpaineen nousu ja hermostuneisuus.

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

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset hypokalemia*

Psyykkiset haitat

Melko harvinaiset hermostuneisuus

Harvinaiset agitaatio, mielenterveyshäiriö

Hermosto

Melko harvinaiset heitehuimaus, päänsärky, vapina

Tuntematon hyperaktiivisuus

Silmät

Harvinaiset glaukooma*, silmän akkommodaatiohäiriöt*, kohonnut silmän sisäinen paine*, mydriaasi*, silmäkipu*, hämärtynyt näkö*, valorenkaiden näkeminen*, sidekalvon verentungos*, sarveiskalvon turvotus*

Sydän

Melko harvinaiset takykardia, sydämen sykkeen nopeutuminen, palpitaatiot
Harvinaiset eteisvärinä, sydänlihaskemia*, supraventrikulaarinen takykardia*, rytmihäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset yskä
Melko harvinaiset nielutulehdus, dysfonia
Harvinaiset bronkospasmi, paradoksaalinen bronkospasmi*, nieluturvotus, kurkunpään kouristus*, kurkun kuivuus*, kurkun ärsytys

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset oksentelu, pahoinvointi, kuiva suu
Harvinaiset suutulehdus, suun turvotus*, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, kielitulehdus, ripuli, ummetus*

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinaiset urtikaria, angioedeema*, ihottuma, kutina, liikkahikoilu*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset lihaskouristus, lihaskipu, lihasheikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset virtsaumpi

Tutkimukset

Melko harvinaiset systolisen verenpaineen nousu
Harvinaiset diastolisen verenpaineen lasku

* Haittavaikutusta ei havaittu missään valituissa Atrovent comp. -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheyden arviointi perustuu 95 %:n luottamusvälin ylärajaan, laskettuna hoidettujen potilaiden kokonaismäärästä, EU:n valmisteyhteenveto-ohjeiston mukaisesti ($3/4968 = 0,00060$ viitaten esiintymistiheyteen ”harvinainen”).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet: Yliannostuksen oireet johtuvat fenoterolin β -reseptoria stimuloivasta ominaisuudesta. Odotettavia oireita ovat punoitus, vapina, takykardia, palpitaatio, hypertensio, hypotensio,

pulssipaineen suureneminen, puristava tunne rinnassa, kiihottuneisuus, rytmihäiriöt ja mahdollisesti ekstrasystoliat. Fenoterolin yliannostuksen oireena saattaa esiintyä hypokalemiaa. Seerumin kaliumarvoja pitää seurata. Fenoterolin on havaittu aiheuttaneen myös metabolista asidoosia ja hypokalemiaa, kun sitä on käytetty hyväksytyissä käyttöaiheissa suositeltua suurempina annoksina.

Ipratropiumbromidin yliannostusoireet (esim. suun kuivuminen, silmän akkommodaatiohäiriöt) ovat lieviä, koska inhaloidun ipratropiumin systeeminen vaikutus on vähäinen.

Hoito:

Atrovent comp. ECO -hoito pitää lopettaa. Happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon seurantaan pitää harkita.

Yliannostusta hoidetaan tarvittaessa sedatiivisesti kuten bentsodiatsepiineilla. Vaikeissa tapauksissa voidaan tarvita tehohoitoa. Antidoottina käytetään beetasalpaajaa, mieluiten beeta₁-selektiivistä.

Astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille beetasalpaajia pitää antaa varovasti, koska ne voivat pahentaa bronkokonstriktiota tai aiheuttaa jopa kuolemaan johtavan bronkospasmin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina antikolinergien kanssa
ATC-koodi: R03AL01

Atrovent comp. ECO -inhalaatiosumute on keuhkoputkia laajentava yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina ipratropiumbromidia ja fenoterolihydrobromidia. Fenoteroli on beeta₂-selektiivinen sympatomimeetti ja ipratropiumbromidi on antikolinerginen aine.

Ipratropiumbromidi on muskariinisalpaaja (antikolinerginen lääkeaine, parasympatolyytti) ja rakenteeltaan kvaternäärinen ammoniumyhdiste. Eläinkokeissa se estää vagaalista reflektorista bronkokonstriktiota antagonisoimalla asetyylikoliinin vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa Ca⁺⁺ intrasellulaarisen pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta.

Ei-kliinisen ja kliinisen kokemuksen perusteella ipratropiumilla ei näyttäisi olevan vahingollista vaikutusta ilmasteiden limaneritykseen, mukosiliaariseen toimintaan tai kaasujen vaihtoon.

Fenoteroli relaxoi keuhkoputkien, verisuonten ja kohdun sileää lihasta ja estää keuhkoputkien supistumista altistuksessa seuraaville tekijöille: histamiini, metakoliini, kylmä hengitysilma ja allergeenit (varhainen vaste).

QTc-ajan pitenemistä on raportoitu ilmenneen, kun fenoterolia on käytetty suositeltua suurempia annoksia. Ilmiön kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Lääkeaineiden systeeminen altistus saattaa olla suurempi annettaessa sumutinliuosta lääkesumuttimella, verrattuna altistusta suositeltuihin inhalaatiosumuteannoksiin (Atrovent comp. ECO).

Beeta-agonistien systeemisille vaikutuksille luurankoliinissa, mutta ei bronkodilataatiolle, kehittyvä toleranssi.

Atrovent comp. ECO:n vaikuttavat aineet toimivat synergistisesti, ja tehokas bronkospasmolyysi saadaan aikaan pienemmällä fenoterolimäärällä kuin fenoterolia yksin käytettäessä. Näin beeta-adrenergisten haittavaikutusten riski vähenee. Pitkäaikaistutkimuksissa ei ole todettu toleranssin kehittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Atrovent comp. ECon vaikutus kohdistuu paikallisesti hengitysteihin ja on siten riippumaton aktiiviaineiden farmakokinetiikasta.

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 imeytyvän lääkeaineen hyötyosuuteen.

Inhalaation jälkeen molemmille vaikuttaville aineille mitattiin samanlainen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen 24 tunnin aikana.

Farmakologiset ja kliiniset tutkimukset eivät viittaa siihen, että yksittäisten aineiden, fenoterolin ja ipratropiumbromidin, kinetiikka muuttuisi käytettäessä niitä yhdessä.

Fenoterolihydrobromidi

Imeytyminen

Absoluuttinen hyötyosuus suun kautta otettuna on pieni (n. 1,5 %).

Fenoterolin absoluuttinen hyötyosuus inhaloituna on 18,7 %. Imeytyminen keuhkoista on kaksivaiheista. 30 % imeytyy nopeasti, puoliintumisaika 11 minuuttia ja 70 % imeytyy hitaasti, puoliintumisaika 120 minuuttia.

Jakautuminen

Fenoteroli jakaantuu laajalti kaikkialle elimistöön. Fenoterolista n. 40 % sitoutuu plasman proteiineihin. Kolmitilamallissa fenoterolin näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 189 l (2,7 l/kg). Ei-kliiniset kokeet rotilla osoittivat, että fenoteroli ja sen metaboliitit eivät läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Fenoteroli metaboloituu ihmisen elimistössä laajamittaisesti konjugoitumalla glukuronideiksi ja sulfaateiksi. Oraalisen annostelun jälkeen fenoteroli metaboloituu lähinnä sulfatoitumalla. Kanta-aineen metabolinen inaktivoituminen alkaa jo suoliston seinämässä.

Eliminaatio

Atrovent comp. ECO -inhalaatiosumuteannoksen jälkeen noin 1 % inhaloidusta annoksesta erittyi vapaana fenoterolina 24 tunnin aikana kerättyyn virtsaan. Tähän tietoon perustuen fenoterolihydrobromidin inhaloitujen annosten systeeminen kokonaishyötyosuus on arvioitu 7 %:ksi. Fenoterolin kokonaispuhdistuma on 1,8 l/min ja munuaispuhdistuma 0,27 l/min.

Fenoterolin ominaisuuksia kuvaavat kineettiset parametrit on laskettu laskimoon annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Laskimoon annon jälkeen plasman pitoisuus-aika- profiilit voidaan kuvata kolmitilamallilla, missä terminaalinen puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Ipratropiumbromidi

Imeytyminen

Kanta-aineen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0-24 h) on alle 1 % oraalisen annon jälkeen ja noin 3-13 % inhalaation jälkeen. Perustuen tähän tietoon niellyn ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus on arvioitu 2 %:ksi ja inhaloidun 7-28 %:ksi. Tämä huomioon ottaen 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 %). Ei-kliiniset tutkimukset rotilla ja koirilla osoittivat, että kvaternäärinen amiini ipratropium ei läpäise veri-aivo-estettä.

Biotransformaatio

Laskimoon annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu, suurin osa luultavasti hapettumalla 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 (mukaanlukien 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että Atrovent comp. ECon freonittoman ja Atrovent comp:n freonia sisältävän valmistemuodon toksisuus on samanlainen jatkuvassa altistuksessa.

Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annostoksisuustutkimukset hiirille ja rotille ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmällä suhteessa 1/2,5 (ipratropiumbromidi/ fenoterolihydrobromidi) suun kautta, i.v. ja inhalaatioantotavoilla, osoittivat vähäistä akuuttia toksisuutta. Yhdistelmävalmisteen LD₅₀-arvot määräytyvät enemmän ipratropiumbromidin kuin fenoterolihydrobromidin perusteella ilman merkkejä potensoitumisesta.

Toistuvan annoksen toksisuus

Toistuvan altistuksen enintään 13 viikkoa kestäneitä toksisuustutkimuksia ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmällä on tehty rotilla (oraalisesti, inhalaationa) ja koirilla (laskimoon annettuna, inhalaationa). Tutkimuksissa havaittiin vähäisiä toksisia vaikutuksia annoksista, jotka olivat ihmisille suositeltuja annoksia monta sataa kertaa suurempia. Koirille tehdyssä 4 viikon i.v.-tutkimuksessa havaittiin sydämen vasemman kammion arpimuodostusta vain yhdellä eläimellä korkeimmassa annostasossa (84 µg/kg/vrk). Muita toksikologisia muutoksia, kuin mitä vaikuttavilla aineilla yksinään on havaittu olevan, ei tullut esille rotille tehdyssä 13 viikon oraalisen antotavan tutkimuksessa eikä koiralle tehdyssä 13 viikon inhalaatiotutkimuksessa. Yhdistelmävalmisteen käytöllä ei ilmennyt potensoitumista verrattaessa vaikuttavia aineita yksittäin. Kaikki havaitut haittavaikutukset ovat hyvin tunnettuja fenoterolihydrobromidin ja ipratropiumbromidin käytön yhteydessä.

Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu, kun ipratropiumbromidin ja fenoterolihydrobromidin yhdistelmää annettiin inhalaationa rotille ja kaneille. Teratogeenisiä vaikutuksia ei huomattu myöskään ipratropiumbromidi- ja fenoterolihydrobromidi-inhalaation jälkeen. Epämuodostumat lisääntyivät oraalisella fenoterolihydrobromidiannoksella >25 mg/kg/vrk (kani) ja >38,5 mg/kg/vrk (hiiri). Havaittuja epämuodostumia voidaan pitää beeta-agonistien luokkavaikutuksena. Hedelmällisyys ei heikentynyt rotilla oraalisella ipratropiumbromidiannoksella aina 90 mg/kg/vrk asti eikä fenoterolihydrobromidiannoksella aina 40/mg/kg/vrk asti.

Genotoksisuus

Genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty yhdistelmävalmisteeella. In vitro ja in vivo -kokeissa fenoterolihydrobromidilla eikä ipratropiumbromidilla havaittu mutageenisia ominaisuuksia.

Karsinogeenisuus

Yhdistelmävalmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Koirilla, rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei ole havaittu tuumorigeenisia tai karsinogeenisia vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimuksia on tehty fenoterolihydrobromidilla oraalisella antotavalla (hiiri 18 kk, rotta 24 kk) ja inhalaationa (rotta 24 kk). Lisääntyneitä kohdun leiomyoomia yhdessä muuttuvan mitoottisen aktiivisuuden kanssa havaittiin hiirellä oraalisella annoksella 25 mg/kg/vrk. Rotilla havaittiin munasarjaliepeen leiomyoomia. Nämä löydökset ovat tunnettuja beeta-adrenergisten aineiden vaikutuksia hiiren ja rotan kohdun sileässä lihassolussa. Ottaen huomioon tämänhetkisen tutkimuksen tason, tuloksia ei voida soveltaa ihmiseen. Kaikkia muita löydettyjä neoplasioita pidetään neoplasioiden yleisinä muotoina, joita ilmenee spontaanisti käytetyillä eläinlajeilla. Esiintyvyydessä ei huomattu biologisesti merkityksellistä nousua fenoterolihydrobromidi hoidon yhteydessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Norfluraani (HFA 134a), etanoli, puhdistettu vesi, vedetön sitruunahappo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Suojattava suoralta auringonvalolta, kuumuudelta. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Inhalaatiosumute 10 ml (200 annosta) suukappaleineen.

Liuos on 17 ml:n painesäiliössä, joka on ruostumatonta terästä ja jossa on 50 µl:n annosteluventtiili.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ks. pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atrovent comp. ECO 20/50 mikrog/dos, inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ipratropiumbromid 0,4 mg/ml och fenoterolhydrobromid 1 mg/ml.

1 dos (sprayning) innehåller 20 mikrog ipratropiumbromid och 50 mikrog fenoterolhydrobromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- a) Symtomatisk behandling av akuta astmaanfall.
- b) Förebyggande av ansträngningsutlöst astma.
- c) Symtomatisk behandling vid bronkialastma och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Vid behandling av astma bör samtidig användning av inhalationsglukokortikoider övervägas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen bör anpassas efter varje individs behov. Följande dosering rekommenderas vid behandling av vuxna och barn i skolåldern:

a) Akuta astmaanfall

Vid ett akut astmaanfall 2 inhalationer. Om en tydlig effekt inte ses inom 5 minuter, kan dosen upprepas.

Om astmaanfallet inte har lindrats efter 4 inhalationer ska läkarvård uppsökas.

Nästa dos får tas tidigast efter 2 timmar.

b) Förebyggande av ansträngningsutlöst astma

Rekommenderad dos är 1–2 inhalationer före exponering eller vid behov 3 gånger dagligen; rekommenderad maximal dygnsdos är 8 inhalationer.

c) Bronkialastma och KOL

Om regelbunden bronkospasmolytisk behandling behövs i tillägg till övrig behandling, är rekommenderad dos 1–2 inhalationer 3 gånger dagligen. Rekommenderad maximal dygnsdos är 8 inhalationer.

Hos patienter med bronkialastma ska läkemedlet användas endast vid behov.

Pediatrisk population

Till barn ska Atrovent comp. ECO inhalationsspray ges under övervakning av en vuxen.

Administreringsätt

Patienten ska läras att använda läkemedlet på rätt sätt för att garantera framgångsrik behandling.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot fenoterolhydrobromid, atropin, atropinliknande föreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokalemi

Behandling med beta₂-sympatomimetika kan orsaka hypokalemi (se även avsnitt 4.9).

Långtidsanvändning

Hos patienter med bronkialastma ska läkemedlet användas endast vid behov. Hos patienter med lindrig KOL är symtomatisk användning mer önskvärd än kontinuerlig användning.

Särskilt vid långtidsanvändning ska patienter med bronkialastma och patienter med steroidkänslig KOL uppföljas för bedömning av behov att inleda eventuell antiinflammatorisk läkemedelsbehandling (inhalationsglukokortikoider) eller ändra dosen av denna behandling.

Om bronkokonstriktionen fortsätter trots ökad långtidsanvändning av beta₂-agonistdoser, kan det vara fråga om försämrad sjukdomskontroll. Då ska patientens behandlingsprogram och särskilt den antiinflammatoriska läkemedelsbehandlingen (inhalationsglukokortikoider) tillräcklighet bedömas på nytt.

Andnöd

Patienten bör informeras om att en läkare ska kontaktas omedelbart vid akut eller snabbt tilltagande andnöd.

Samtidig användning med andra betasympatomimetika

Andra betasympatomimetika får användas tillsammans med Atrovent comp. ECO inhalationsspray endast under övervakning av läkare (se avsnitt 4.5).

Systemiska effekter

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Atrovent comp. ECO i följande situationer särskilt vid användning av höga doser: diabetes som inte är under kontroll, nyligen inträffad hjärtinfarkt, allvarlig hjärtkärlsjukdom, hypertyreos, feokromocytom eller patienter med försvårad urinutsöndring via urinvägarna (t.ex. på grund av prostatahyperplasi eller förträngning av urinvägarna).

Kardiovaskulära effekter

Sympatomimetika såsom Atrovent comp. ECO kan ha kardiovaskulära effekter.

Användningserfarenhet efter introduktionen på marknaden och litteratur har gett bevis på att användning av betaagonister kan förknippas med sällsynt hjärtmuskelschemi. Patienter med en allvarlig hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, rytmrubbning eller allvarlig hjärtsvikt) som använder Atrovent comp. ECO ska uppmanas att kontakta läkare om de har bröstsmärta eller andra symtom på förvärrad hjärtsjukdom. Bedömning av symtom såsom andnöd och bröstsmärta kräver uppmärksamhet, eftersom de kan vara antingen andnings- eller hjärtbetingade.

Ögonkomplikationer

Atrovent comp. ECO bör användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom.

Ögonkomplikationer (t.ex. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) har rapporterats hos patienter som har fått ipratropiumbromid ensamt eller i kombination med en adrenerg beta₂-agonist i ögonen i samband med inhalation (sprayning).

Patienten måste instrueras att använda inhalationssprayen på ett korrekt sätt så att sprayen inte kommer i ögonen.

Smärta eller irritation från ögonen, dimsyn, halo- eller färgfenomen samt rödögdhet beroende på kongestion i konjunktiva eller svullnad i kornea kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom. Skulle denna symtombild uppstå ska behandling med miotikaögondroppar inledas och specialist konsulteras.

Störningar i magtarmkanalens funktion

Patienter med cystisk fibros är mer benägna att drabbas av störningar i magtarmmotiliteten.

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan inträffa; nässelutslag, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi har rapporterats i sällsynta fall.

Paradoxal bronkospasm

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

Dopningsvarning

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Långvarig samtidig administrering av Atrovent comp. ECO med andra antikolinergika har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Betasympatomimetika, antikolinergika och xantinderivat (t.ex. teofyllin) kan förstärka den bronkdilaterande effekten av Atrovent comp. ECO. Betasympatomimetika, systemiska antikolinergika och xantinderivat (t.ex. teofyllin) kan också öka biverkningarna av Atrovent comp. ECO. Samtidig användning av betablockerare kan minska den bronkdilaterande effekten av Atrovent comp. ECO betydligt.

Behandling med beta₂-sympatomimetika kan orsaka hypokalemi. Vid behandling av patienter med svår luftvägsobstruktion krävs särskild försiktighet, eftersom samtidig användning av xantinderivat, kortikosteroider och diuretika kan förstärka den hypokalemiska effekten av beta₂-sympatomimetika. Hypokalemi kan öka risken för rytmrubbningar hos patienter som får digoxin. Dessutom kan hypoxi förvärra den arytmogena effekten av hypokalemi. I sådana fall rekommenderas uppföljning av serumkaliumnivån.

Vid behandling med läkemedel som innehåller en beta₂-agonist ska försiktighet iakttas när MAO-hämmare eller tricykliska depressionsmediciner används samtidigt, eftersom de kan förstärka effekten av betasympatomimetika.

Inhalation av anestetika som innehåller halogenerade kolväten, såsom halotan, trikloretylen och enfluran, kan öka de kardiovaskulära effekterna av betasympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av kombinationen av ipratropriumbromid och fenoterolhydrobromid eller de enskilda läkemedlen på fertilitet. Icke-kliniska studier som utförts med ipratropriumbromid och fenoterolhydrobromid ensamt visade ingen negativ effekt på fertilitet (se

avsnitt 5.3).

Graviditet

Icke-kliniska studier har inte visat att läkemedlet skulle ha teratogena effekter, men säkerheten av användning av läkemedlet under graviditet har ännu inte utretts kliniskt.

Användning av Atrovent comp. ECO inhalationsspray, liksom vilket läkemedel som helst, ska undvikas särskilt under graviditetens första trimester. Användning av läkemedlet ska undvikas före förlossningen, eftersom fenoterol kan bromsa och förlänga förlossningen genom att hindra livmodersammandragningarna.

Användning av beta₂-sympatomimetika i slutet av graviditeten eller i höga doser under graviditeten kan ha skadliga effekter på det nyfödda barnet (skakningar, takykardi, blodsockersvängningar, hypokalemi).

Amning

Icke-kliniska studier visar att fenoterol passerar över i modersmjölk. Uppgift saknas om ipratropiumbromid passerar över i modersmjölk. Säkerheten av Atrovent comp. ECO under amning har inte utretts tillräckligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Flera av de listade biverkningarna kan anses bero på Atrovent comp. ECO antikolinerga och adrenerga egenskaper. Liksom alla inhalationsläkemedel kan Atrovent comp. ECO orsaka lokal irritation.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier var hosta, muntorrhet, huvudvärk, skakningar, svalginflammation, illamående, yrsel, heshet, takykardi, hjärtklappning, kräkning, ökat systoliskt blodtryck och nervositet.

Sammanfattande biverkningstabell

Biverkningarna har insamlats från kliniska studier och rapporter som inkommit efter beviljandet av försäljningstillstånd.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: 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*

Psykiska störningar

Mindre vanliga nervositet

Sällsynta agitation, psykisk störning

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga yrsel, huvudvärk, skakningar
Ingen känd frekvens hyperaktivitet

Ögon

Sällsynta glaukom*, ackommodationsstörning*, ökat tryck i ögat*, mydriasis*,
ögonsmärta*, dimsyn*, synstörningar (halo)*, konjunktival hyperemi*,
kornealödem*

Hjärtat

Mindre vanliga takykardi, snabb puls, hjärklappning
Sällsynta förmaksflimmer, hjärtmuskelschemi*, supraventrikulär takykardi*,
rytmrubbningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga hosta
Mindre vanliga svalginflammation, dysfoni
Sällsynta bronkospasm, paradoxal bronkospasm*, svalgödem, laryngospasm*,
halstorrhet*, halsirritation

Magtarmkanalen

Mindre vanliga kräkning, illamående, muntorrhet
Sällsynta stomatit, munödem*, störning i magtarmkanalens funktion, tunginflammation,
diarré, förstoppning*

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta nässelutslag, angioödem*, utslag, klåda, överdriven svettning*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta muskeltkramp, muskelsmärta, muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Sällsynta urinretention

Undersökningar

Mindre vanliga ökat systoliskt blodtryck
Sällsynta minskat diastoliskt blodtryck

* Biverkningen har inte setts i någon av de valda kliniska studierna med Atrovent comp. Bedömningen av förekomstfrekvensen baserar sig på övre gränsen av 95 % konfidensintervall beräknat utgående från totalt antal behandlade patienter enligt EU:s anvisningar för produktresuméer ($3/4968 = 0,00060$, 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Symtom på överdosering beror på fenoterols betareceptorstimulerande egenskaper. Förväntade symtom är rodnad, skakningar, takykardi, hjärtklappning, hypertension, hypotension, ökat pulstryck, tryck över bröstet, upphetsning, rytmrubbningar och eventuellt extrasystolier. Hypokalemi kan förekomma som symtom på överdosering av fenoterol. Kaliumhalterna i serum måste uppföljas. Fenoterol har också rapporterats orsaka metabolisk acidosis och hypokalemi när det har använts för godkända indikationer i högre doser än de rekommenderade.

Symtom på överdosering av ipratropiumbromid (t.ex. torr mun, ackommodationsstörning) är lindriga, eftersom den systemiska effekten av inhalerat ipratropium är liten.

Behandling:

Behandlingen med Atrovent comp. ECO måste avslutas. Uppföljning av syra-basbalansen och elektrolytbalansen måste övervägas.

Överdoser

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider
ATC-kod: R03AL01

Atrovent comp. ECO inhalationsspray är ett bronkdilaterande kombinationsläkemedel som innehåller de aktiva substanserna ipratropiumbromid och fenoterolhydrobromid. Fenoterol är ett beta₂-selektivt sympatomimetikum och ipratropiumbromid är ett antikolinergikum.

Ipratropiumbromid är en muskarinblockerare (antikolinergikum, parasympatolyt) och en strukturell kvartär ammoniumförening. I djurstudier hämmar det vagal reflektorisk bronkokonstriktion genom att antagonisera effekterna av acetylkolin. Antikolinergika hämmar ökningen av den intracellulära halten av Ca⁺⁺ i luftrörens glatta muskler, vilket beror på interaktion mellan acetylkolin och muskarinreceptorer.

Enligt icke-klinisk och klinisk erfarenhet verkar ipratropium inte ha någon skadlig effekt på luftvägarnas slemproduktion, mukociliära funktion eller gasutbyte.

Fenoterol slappnar av luftrörens, blodkärlens och livmoderns glatta muskler och hämmar sammandragning av luftrören vid exponering för följande faktorer: histamin, metakolin, kall inandningsluft och allergener (tidigt svar).

Förlängning av QTc-tiden har rapporterats när fenoterol har använts i högre doser än de rekommenderade. Den kliniska betydelsen av fenomenet har inte bekräftats.

Den systemiska exponeringen för läkemedelssubstanserna kan vara högre när nebulisatorlösning ges med nebulisator jämfört med rekommenderade inhalationsspraydoser (Atrovent comp. ECO). Tolerans utvecklas mot betaagonisters systemiska effekter i skelettmuskulaturen men inte mot bronkodilatation.

De aktiva substanserna i Atrovent comp. ECO verkar synergiskt, och en effektiv bronkospasmolys uppnås med en lägre fenoterolmängd än när fenoterol används ensamt. På detta sätt minskar risken för betaadrenerga biverkningar. Utveckling av tolerans har inte konstaterats i långtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den terapeutiska effekten av Atrovent comp. ECO riktar sig lokalt mot luftvägarna och är därmed oberoende av de aktiva substansernas farmakokinetik.

Beroende på formulering, inhalationsteknik och doseringsapparat når ungefär 10–39 % av dosen lungorna efter inhalation. Resten av dosen blir kvar i munstycket, munnen och övre delen av luftvägarna (mun och svalg).

Den del av dosen som når lungorna upptas snabbt (inom några minuter). Läkemedel som blir kvar i munnen och svalget sväljs och passerar kroppen via magtarmkanalen. Därför baserar sig systemisk exponering på biotillgängligheten av såväl läkemedel som upptas via munnen som via lungorna.

Efter inhalation uppmättes en likadan kumulativ eliminering via njurarna under 24 timmar för båda aktiva substanserna.

Farmakologiska och kliniska studier tyder inte på att kinetiken för de enskilda substanserna, fenoterol och ipratropiumbromid, skulle förändras när de används tillsammans.

Fenoterolhydrobromid

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten vid oralt intag är låg (ca 1,5 %).

Den absoluta biotillgängligheten av fenoterol vid inhalation är 18,7 %. Absorptionen från lungorna sker i två faser. 30 % absorberas snabbt med en halveringstid på 11 minuter och 70 % absorberas långsamt med en halveringstid på 120 minuter.

Distribution

Fenoterol distribueras i stor utsträckning till alla delar av kroppen. Cirka 40 % av fenoterol binds till plasmaproteiner. I en modell med tre kamrar är fenoterols skenbara distributionsvolym vid steady-state (V_{dss}) cirka 189 l (2,7 l/kg). Icke-kliniska studier med råttor har visat att fenoterol och dess metaboliter inte passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Fenoterol metaboliseras i människokroppen i stor utsträckning genom konjugering till glukuronider och sulfater. Efter oral dosering metaboliseras fenoterol främst genom sulfatering. Den metabola inaktiveringen av modersubstansen börjar redan i tarmväggen.

Eliminering

Efter en dos Atrovent comp. ECO inhalationsspray utsöndrades cirka 1 % av den inhalede dosen som fritt fenoterol i urin som insamlats under 24 timmar. Utgående från denna information uppskattas den systemiska totala biotillgängligheten för inhalede doser av fenoterolhydrobromid vara 7 %. Fenoterols totala clearance är 1,8 l/min och renal clearance är 0,27 l/min.

De kinetiska parametrarna som beskriver fenoterols egenskaper har beräknats utgående från halter som mätts i plasma efter intravenös administrering. Efter intravenös administrering kan plasmakoncentration-tid-profiler beskrivas med en modell med tre kamrar, där den terminala halveringstiden är cirka 3 timmar.

Ipratropiumbromid

Absorption

Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av modersubstansen är mindre än 1 % efter en oral dos och cirka 3–13 % efter en inhaled dos. Baserat på dessa data är den totala biotillgängligheten av orala

och inhalerade doser av ipratropiumbromid beräknad till 2% respektive 7–28 %. Med hänsyn till detta har inte den svalda delen av ipratropiumdosen signifikant betydelse för systemisk exponering.

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 l (motsvarande ca 2,4 l/kg).

Läkemedlet är i mycket liten grad (mindre än 20 %) bundet till plasmaproteiner. Icke-kliniska studier med råttor och hund tyder på att den kvartära aminen ipratropium inte passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 60 % av en dos, den största delen förmodligen genom oxidation i levern. De huvudsakliga metaboliterna i urinen uppvisar liten affinitet för muskarinreceptorer och kan anses vara verkningslösa.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är 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 (inklusive moderssubstans 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier har visat att toxiciteten av formuleringarna Atrovent comp. ECO utan freon och Atrovent comp. med freon är likadan vid kontinuerlig exponering.

Toxicitet av en engångsdos

Engångsdostoxicitetsstudier hos mus och råttor med kombinationen ipratropiumbromid och fenoterolhydrobromid i förhållandet 1/2,5 (ipratropiumbromid/fenoterolhydrobromid) oralt, intravenöst och inhalerat visade liten akut toxicitet. Kombinationsläkemedlets LD_{50} -värden bestäms mer på basis av ipratropiumbromid än fenoterolhydrobromid utan tecken på potencering.

Toxicitet av upprepade doser

Toxicitetsstudier av upprepade exponering på högst 13 veckor med kombinationen ipratropiumbromid och fenoterolhydrobromid har utförts med råttor (oralt, inhalerat) och hund (intravenöst, inhalerat). I studierna sågs smärre toxiska effekter av doser som var flera hundra gånger högre än doserna som rekommenderas för människor. I en 4 veckors studie med intravenös administrering till hundar sågs ärrbildning i hjärtats vänstra kammare endast hos ett djur på den högsta dosnivån (84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dygn}$). Andra toxikologiska förändringar än dem som setts med de aktiva substanserna ensamt framkom inte i en 13 veckors studie med oral administrering till råttor eller i en 13 veckors studie med inhalationsadministrering till hundar. Användning av kombinationsläkemedlet visade ingen potencering jämfört med de aktiva substanserna ensamt. Alla observerade biverkningar är väl kända vid användning av fenoterolhydrobromid och ipratropiumbromid.

Reproduktionstoxicitet

Inga teratogena effekter sågs när kombinationen ipratropiumbromid och fenoterolhydrobromid administrerades som inhalation till råttor och kaniner. Teratogena effekter sågs inte heller efter inhalation av ipratropiumbromid och fenoterolhydrobromid. Missbildningar ökade med orala fenoterolhydrobromiddoser på $> 25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn}$ (kanin) och $> 38,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn}$ (mus). De observerade missbildningarna kan anses utgöra en klasseffekt av betaagonister.

Fertiliteten minskade inte hos råttor med ipratropiumbromiddoser upp till 90 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dygn}$ eller med fenoterolhydrobromiddoser upp till 40 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dygn}$.

Genotoxicitet

Inga genotoxicitetsstudier har utförts med kombinationsläkemedlet. I in vitro och in vivo-studier sågs inga mutagena egenskaper av fenoterolhydrobromid eller ipratropiumbromid.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med kombinationsläkemedlet. I långtidsstudier med ipratropiumbromid hos hundar, råttor och möss har inga tumörigena eller karcinogena effekter setts. Karcinogenicitetsstudier har utförts med fenoterolhydrobromid med oral administrering (mus 18 månader, råtta 24 månader) och som inhalation (råtta 24 månader). Ökade leiomyom i livmodern tillsammans med förändrad mitotisk aktivitet sågs hos mus vid den orala dosen 25 mg/kg/dygn. Hos råttor sågs leiomyom i mesovarierna. Dessa fynd är kända effekter av betaadrenerga substanser i glatta muskelceller i livmodern hos möss och råttor. Med beaktande av nivån av den nu existerande forskningen kan resultaten inte tillämpas på människa. Alla andra funna neoplasier anses vara vanliga former av neoplasier som uppkommer spontant hos de använda djurarterna. I förekomsten observerades ingen biologiskt signifikant ökning vid behandling med fenoterolhydrobromid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej utsättas för direkt solljus, hetta. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalationsspray 10 ml (200 doser) med munstycke.

Lösningen finns i en 17 ml tryckbehållare av rostfritt stål med en 50 µl 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
DE-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15452

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.12.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 27.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2020