

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrovent 0,25 mg/ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Suositteluja vuorokausiannoksia ei pitäisi ylittää akuutin kohtauksen hoidossa tai ylläpito-hoidossa. Käytettäessä suositeltuja vuorokausiannoksia suurempia annoksia, sen tulisi tapahtua lääkärin valvonnassa.

Yksi kerta-annossäiliö sisältää 2 ml sumutinliuosta.

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

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

Suositteluja annoksia ei tulisi ylittää, koska lisäannosten tarve on merkki taudin pahenemisesta. Jos hoidon tuloksena ei saavuteta huomattavaa paranemista tai potilaan tila huononee, täytyy ottaa yhteys lääkäriin uuden hoito-ohjelman määrittämiseksi. Potilas on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänelle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atropiinille tai sen johdannaisille (kuten vaikuttavalle aineelle ipratropiumbromidille) tai

kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaiset ja virtsatiet

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent-valmisteita potilaille, joiden virtsantulo on vaikeutunut esimerkiksi prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

Ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriöitä.

Yliherkkyys

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

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Silmäkomplikaatiot

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrovent-valmistetta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma. Yksittäisiä silmäkomplikaatioita (kuten mydriaasia, lisääntynyttä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua) on raportoitu ilmenneen yksittäisissä tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta₂-agonistin kanssa. Potilaille tulee opettaa sumutinluoksen oikea käyttö, jotta liuosta ei joutuisi silmiin. Sumutteena annettava liuos suositellaan annettavaksi suukappaleen kautta. Jos suukappaleita ei voida käyttää, sen sijasta käytettävän kasvomaskin tulee sopia potilaalle hyvin. Erityisesti glaukoomataipumuksen omaavia potilaita tulee neuvoa suojaamaan silmät inhaloinnin ajaksi.

Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset sidekalvon kongestiosta ja sarveiskalvon turvotuksesta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja konsultoida välittömästi erikoislääkärää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Beetasympatomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumbromidin bronkodilatoivaa vaikutusta.

Silmäpaineen äkillisen nousun riski saattaa kasvaa ahdaskulmaglaukoomapotilailla silloin, kun ipratropiumbromidia ja beetasympatomimeettiä annetaan sumutteena samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Atrovent-valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Raskauden aikaisesta käytöstä saatavia etuja tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja vastaan. Non-kliiniset kokeet eivät ole osoittaneet valmisteella olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaatio- tai intranasaaliannon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut annokset ihmisille.

Imetys:

Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, mutta on epätodennäköistä, että erityisesti inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidossa merkittäviä määriä lapseen. Atrovent-valmisteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

Hedelmällisyys:

Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Non-kliniisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, silmän akkommodaatiohäiriöitä, mydriaasia tai näkökyvyn hämärtymistä. Siksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

Hermosto

Yleinen heitehuimaus, päänsärky

Silmät

Melko harvinainen ahdaskulmaglaukooma, mydriaasi, kohonnut silmänsisäinen paine, silmäkipu, hämärtynyt näkö, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon verentungos, sarveiskalvon turvotus

Harvinainen silmän akkommodaatiohäiriöt

Sydän

Melko harvinainen palpitaatio, supraventrikulaarinen takykardia

Harvinainen eteisvärinä, sydämen syketiheyden nopeutuminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen yskä, kurkun ärsytys

Melko harvinainen bronkospasmi, paradoksaalinen bronkospasmi, nielun turvotus, laryngospasmi, kurkun kuivuus

Ruuansulatuselimistö

Yleinen ruuansulatuskanavan toimintahäiriö, suun kuivuus, pahoinvointi
Melko harvinainen ripuli, ummetus, oksentelu, stomatiitti, suun turvotus

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma, kutina
Harvinainen urtikaria

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen virtsaumpi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostukseen liittyviä spesifisiä oireita ei ole todettu. Atrovent-valmisteen paikallisesta antotavasta ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen vakavien antikolinergisten oireiden esiintyminen on epätodennäköistä. Vähäisiä antikolinergisestä vaikutuksesta johtuvia oireita, joita saattaa esiintyä, ovat suun ja nenän limakalvojen kuivuminen, akkommodaatiohäiriöt ja takykardia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikolinergiset astmainhalaatiot, ATC-koodi: R03BB01

Ipratropiumbromidi on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasymptolyttisiä) vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa Ca⁺⁺ intrasellulaarisen pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta.

Atrovent-valmisteen (ipratropiumbromidi) inhaloinnin jälkeen tapahtuva bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen, eikä valmisteella ole systeemistä vaikutusta.

Atrovent-valmisteiden vaikutus alkaa 20 minuutin kuluessa, vaikutuksen huippu saavutetaan 1–2 tunnissa ja vaikutus kestää useimmissa potilaissa 4–6 tuntia.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu Atrovent-valmisteen keuhkoputkia laajentava vaikutus astmaan liittyvän akuutin bronkospasmin hoidossa. Useimmissa tutkimuksissa Atrovent-valmiste annettiin yhdessä inhaloitavan beeta-agonistin kanssa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bronkodilataation ajankohta ja systeeminen farmakokineetiikka eivät ole yhteydessä toisiinsa.

Inhalaation jälkeen, lääkemuodosta ja inhalaatiotekniikasta riippuen, 10-30 % annoksesta kulkeutuu keuhkoihin. Suurin osa annoksesta niellään.

Keuhkoihin kulkeutuva ipratropiumbromidi imeytyy muutamassa minuutissa.

Kanta-aineen kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0-24 h) on alle 1 % oraalisen annon jälkeen ja noin 3-13 % inhalaation jälkeen. Niellyn ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus on arvioitu 2 %:ksi ja inhaloidun 7-28 %:ksi. Ipratropiumbromidin niellyillä annoksilla ei ole merkityksellistä systeemistä vaikutusta.

Jakautuminen

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

Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 176 litraa (vastaa noin 2,4 l/kg).

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Non-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että kvaternäärinen amiini ipratropium ei läpäise istukkaa eikä veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,6 tuntia. Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Eritymistutkimuksessa lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden (mukaan lukien pääyhdiste ja kaikki metaboliitit) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (6 päivää) oli 9,3 % oraalisen annon jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen.

Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta, oli 88,5 % oraalisen annon jälkeen ja 69,4 % inhaloinnin jälkeen. Siten pääosa lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta laskimoon annon jälkeen erittyi munuaisten kautta.

Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika (pääyhdiste ja metaboliitit) on 3,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kerta-annoksen toksisuus

Annettaessa inhalaationa urosmarsuille ipratropiumbromidin pienin tappava annos oli 199 mg/kg.

Rotille teknisesti korkeimmat mahdolliset annokset (0,05mg/kg/4 h tai 160 ipratropiumbromidi-suihkausta, 0,02 mg/suihkaus) eivät aiheuttaneet kuolemaa.

Oraalinen LD_{50} -arvo oli hiirelle 1585 mg/kg, rotalle 1925 mg/kg ja kanille 1920 mg/kg. Laskimoon annetun ipratropiumin LD_{50} -arvo oli hiirelle 13,6 mg/kg, rotalle 15,8 mg/kg ja koiralle noin 18,2 mg/kg. Kliinisiä oireita olivat mydriaasi, suun limakalvon kuivuminen, hengenahdistus, vapina, kouristukset ja/tai takykardia.

Toistuvan annoksen toksisuus

Toistetun altistuksen toksisuustutkimuksia on tehty rotilla, kaneilla, koirilla ja reesusapinoilla. Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa ipratropiumbromidia annettiin inhalaationa, NOAEL-annos (no-observed adverse effect level) rotille oli 0,38 mg/kg/vrk, koirille 0,18 mg/kg/vrk ja reesusapinoille 0,8 mg/kg/vrk.

Intranasaalisella annolla koirille ei 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa 0,20 mg/kg/vrk annos aiheuttanut haitallisia vaikutuksia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

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

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tutkimuksia, joissa tutkittiin ipratropiumbromidin mahdollista vaikutusta fertiiliteettiin, sikiötoksisuuteen ja peri/postnataalikehitykseen, on tehty hiirillä, rotilla ja kaneilla. Suuret oraaliset annokset kuten rotalle 1000 mg/kg/vrk ja kanille 125 mg/kg/vrk olivat emolle toksisia molemmissa lajeissa ja alkio/sikiötoksisia rotassa, aiheuttaen sikiön painon pienenemistä. Käyttöön liittyviä epämuodostumia ei havaittu. Suurimmat teknisesti mahdolliset inhalaatioissa käytetyt inhalaatiosumuteannokset 1,5 mg/kg/vrk rotille ja 1,8 mg/kg/vrk kaneille eivät vaikuttaneet haitallisesti lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sumutinliuos on tarkoitettu inhaloitavaksi lääkesumuttimen avulla. Sumutinliuosta ei saa niellä eikä antaa parenteraalisesti. Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Liuskasta irrotetaan yksi säiliö, joka avataan taittamalla kärki irti. Kerta-annossäiliön sisältö puristetaan lääkesumuttimen

säiliöön. Käyttämätön liuos heitetään inhaloinnin jälkeen pois. Kerta-annossäiliössä oleva sumutinliuos ei sisällä säilytysainetta, joten kerta-annossäiliön sisältö tulee käyttää mahdollisimman pian avaamisen jälkeen. Tarkemmat ohjeet pakkausselosteessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9681

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1988/03.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.02.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atrovent 0,25 mg/ml lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ipratropiumbromidmonohydrat 0,261 mg/ml motsvarande ipratropiumbromid 0,25 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Lösning för nebulisator

Klar, färglös eller nästan färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen bör alltid anpassas efter varje individs behov. Patienter bör besöka läkare med jämna mellanrum.

Vuxna samt barn över 12 år: Rekommenderad dos är 2 ml (0,5 mg, 1 endosbehållare) inhalerat 3–4 gånger dagligen.

Den rekommenderade dygnsdosen bör inte överskridas vid vare sig akut eller underhållsbehandling. Doser som överstiger den rekommenderade dygnsdosen ska ges under övervakning av läkare.

Varje endosbehållare innehåller 2 ml lösning för nebulisator.

Lösningen för nebulisator är avsedd för inhalation via nebulisator. Den kan användas ospädd. Om en större volym önskas, kan den spädas ut med fysiologisk natriumkloridlösning till en volym på 3–4 ml. Atrovent lösning för nebulisator och dinatriumkromoglikatlösning bör inte administreras samtidigt i samma nebulisator eftersom det finns risk för utfällning.

Inhalationslösningen bereds separat för varje användningsgång. Eventuell kvarvarande lösning ska kasseras efter inhalering.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas, eftersom ett behov av tilläggdoser är ett tecken på försämrad sjukdom. Om behandlingen inte ger en betydande förbättring eller om patientens tillstånd förvärras, ska läkare sökas för att fastställa en ny behandlingsplan. Patienten bör informeras om att läkarvård bör sökas omedelbart vid akut eller snabbt tilltagande dyspné.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot atropin eller atropinderivat (såsom den aktiva substansen ipratropiumbromid) eller

mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Njurar och urinvägar

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

Funktionsstörningar i magtarmkanalen

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

Överkänslighet

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

Paradoxal bronkospasm

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

Ögonkomplikationer

Atrovent bör förskrivas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom. I enstaka fall har isolerade ögonkomplikationer (t.ex. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) rapporterats hos patienter som har fått ipratropiumbromid i ögonen i samband med inhalering, antingen ensamt eller i kombination med en adrenerg beta-2-agonist.

Patienten måste instrueras att använda lösningen för nebulisator på ett korrekt sätt så att lösningen inte kommer i ögonen. Den nebuliserade lösningen bör inhaleras med hjälp av ett munstycke. Om detta inte kan användas och en nebulisatormask används istället, måste denna passa patienten. Att skydda ögonen under inhalering är speciellt viktigt för patienter som löper risk för glaukom.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Betasympatomimetika och xantinderivat kan förstärka den bronkvidgande effekten av ipratropiumbromid.

Risken för plötslig ökning av ögontrycket kan öka hos patienter med trångvinkelglaukom när ipratropiumbromid och betasympatomimetika ges via nebulisator samtidigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

Amning:

Uppgift saknas om ipratropiumbromid passerar över i modersmjölk. Det bedöms som osannolikt att

ipratropiumbromid skulle nå barnet via bröstmjölk i någon större omfattning, i synnerhet vid inhalation av läkemedlet. Försiktighet bör dock iaktas då Atrovent ges till ammande mödrar.

Fertilitet:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Sammanfattande biverkningsförteckning

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

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

Immunsystemet

Mindre vanliga anafylaktisk reaktion, överkänslighet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga yrsel, huvudvärk

Ögon

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

Sällsynta ackommodationsstörning i ögat

Hjärtat

Mindre vanliga palpitationer, supraventrikulär takykardi

Sällsynta förmaksflimmer, ökad hjärtfrekvens

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga hosta, halsirritation

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

Magtarmkanalen

Vanliga funktionsstörningar i magtarmkanalen, muntorrhet, illamående

Mindre vanliga diarré, obstipation, kräkning, stomatit, munödem

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga angioödem, hudutslag, klåda
Sällsynta urtikaria

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga urinretention

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikolinergika, ATC-kod: R03BB01

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

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

Effekten av Atrovent inträder inom 20 minuter. Maximal effekt uppnås efter 1–2 timmar.

Effektdurationen är ca 4–6 timmar hos de flesta patienter.

Atrovents luftrörsvidgande effekt vid behandling av astmarelaterad akut bronkospasm har visats i studier med vuxna. I de flesta studierna gavs Atrovent tillsammans med en inhalationsbetaagonist.

Atrovent har inga skadliga effekter på luftvägarnas slemhinneutsöndring, mukociliära rening eller gasutbyte.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det finns inget tidssamband mellan tidpunkten för bronkdilatationen och den systemiska farmakokinetiken.

Beroende på formulering och inhalationsteknik, når ungefär 10–30 % av dosen lungorna efter

inhalation. Största delen av dosen sväljs.

Den del av ipratropiumdosen som når lungorna absorberas inom några minuter. Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av moderssubstanten är mindre än 1 % av en oral dos och cirka 3–13 % av en inhaled dos. Den totala systemiska biotillgängligheten av svalda och inhalede doser av ipratropiumbromid är beräknade till 2 % respektive 7–28 %. Den svalda delen av ipratropiumdosen har ingen signifikant systemisk betydelse.

Distribution

De farmakokinetiska basparametrarna har beräknats utifrån plasmakoncentrationer efter intravenös tillförelse.

En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration kan observeras.

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Elimineringshalveringstiden för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (moderssubstant och metaboliter) är 3,6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Toxicitet av en engångsdos

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

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

Toxicitet av en upprepad dos

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

Genotoxicitet och karcinogenicitet

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

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

Fortplantnings- och utvecklingstoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Atrovent lösning för nebulisator och dinatriumkromoglikatlösning bör inte administreras samtidigt i samma nebulisator eftersom det finns risk för utfällning.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa 2 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

Lösningen för nebulisator är avsedd för inhalation via nebulisator. Lösningen för nebulisator får inte sväljas eller ges parenteralt. Innehållet i en endosbehållare kan användas ospätt. En behållare lossas från remsan och behållaren öppnas genom att vrida av toppen. Innehållet i endosbehållaren trycks ut i nebulisatorns dosbehållare. Oanvänd lösning kasseras efter inhalation. Lösningen för nebulisator i endosbehållaren innehåller inget konserveringsmedel, så innehållet i endosbehållaren ska användas så snart som möjligt efter öppnandet. Närmare anvisningar finns i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9681

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.6.1988/03.02.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.02.2020