

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ATROVENT N, 20 mikrogrammi/annuses, inhaleeritav aerosool, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inhaleeritava aerosooli 1 annus sisaldab 21 mikrogrammi ipratroopiumbromiidmonohüdraati, mis vastab 20 mikrogrammile veevabale ipratroopiumbromiidile.

INN. Ipratropii bromidum

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 annus sisaldab kuni 8,415 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhaleeritav aerosool, lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud bronhospasmi püsiravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine tuleb kohandada vastavalt individuaalsetele vajadustele ning patsiente tuleb ravi ajal meditsiiniliselt jälgida. Soovituslikku ööpäevast annust ei ole soovitatav ületada ägeda ega säilitusravi ajal.

Juhul kui ravi ei anna olulist tulemust või kui patsiendi seisund halveneb, tuleb raviplaani korrigeerida arsti juures. Ägeda või kiiresti halveneva hingelduse korral kohe arstiga konsulteerima või pöörduma lähimasse haiglasse.

Kui ei ole ordineeritud teisiti, soovitatakse alljärgnevaid annuseid:

Täiskasvanud ja lapsed vanuses üle 6-eluaasta:

2 inhalatsiooni (annust) 4 korda ööpäevas.

Maksimaalset ööpäevast annust ehk 12 inhalatsiooni ei tohi ületada.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse äkilise ägenemise korral on näidustatud ravi ATROVENT'i inhalatsioonilahusega pudelis.

Lastel tohib andmete ebapiisavuse tõttu ATROVENT N inhaleeritavat aerosooli kasutada ainult arsti korraldusel ning täiskasvanu järelevalve all.

Manustamisviis

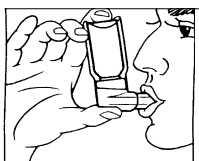
Täpse manustamise kindlustamiseks palun lugege hoolikalt kasutusjuhendit.

Tulemuslikuks raviks on oluline inhaleeritavat aerosooli õigesti manustada.

Enne inhalaatori esmakordset kasutamist pihustage 2 annust välja.

Enne **iga** kasutamist tuleb toimida järgmiselt:

1. Eemaldage huuliku kaitsekate.
2. Hingake sügavalt välja.
3. Suunake inhalaatori põhi üles (joon. 1) ning haarake tihedalt huultega ümber huuliku. Nool inhalaatori etiketil peab samuti olema üles suunatud.



Joonis 1

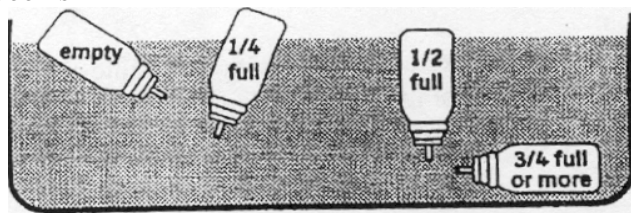
4. Hingake võimalikult sügavalt sisse, vajutades samal ajal tugevalt kanistri põhjale, et vabaneks inhalatsiooni annus. Hoidke mõni sekund hinge kinni, seejärel eemaldage huulik suust ning hingake aeglaselt suu kaudu välja. Samamoodi toimige ka teistkordsel inhalatsioonil.
5. Pärast kasutamist asetage huuliku kaitsekate tagasi.
6. Kui inhalaatorit ei ole kolm päeva kasutatud, tuleb enne inhaleerimist üks annus välja pihustada.

Kuna inhalaator on läbipaistmatu, siis ei ole võimalik selles sisalduvat ravimi hulka täpselt määrata. Täis inhalaatoris on **200** annust. Kui kõik need on ära kasutatud, võib tunduda, nagu sisalduks kanistris veel väike kogus ravimit. Sellegipoolest tuleb võtta kasutusele uus inhaleeritav aerosool, kuna vanas sisalduv ravimi hulk ei pruugi olla õigeks annustamiseks piisav.

Inhalaatoris olevat orienteeruvat ravimi kogust saab kontrollida järgnevalt:

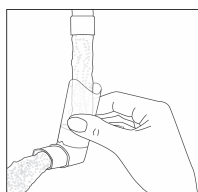
Kanistri loksutamine näitab, kas sellesse on veel vedelikku jäänud. Teise võimalusena eemaldage kanistrilt plastikust huulik ja asetage kanister vette. Ravimi hulka saab hinnata vette asetatud inhalaatori asendi järgi (joon. 2).

Joonis 2



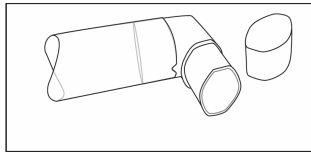
tühi	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$ või rohkem
	täis	täis	täis

Inhalaatorit tuleb puhastada vähemalt üks kord nädalas. Inhalaatori huuliku puhtana hoidmine on oluline, et ravim ei kogune sellesse ega ummista pihustusava. Puhastamiseks tuleb võtta kõigepealt maha tolmukate ning eemaldada kanister inhalaatorist. Loputada sooja veega läbi inhalaatori, kuni mingit ravimikogumit ja/või mustust ei ole näha.



Joonis 3

Pärast puhastamist raputage inhalaator tühjaks ning laske sel õhu käes kuivada, **ilma et** kasutaksite mingeid küttesüsteeme. Kui huulik on kuiv, asetage tagasi kanistri ja tolmukate.



Joonis 4

HOIATUS!

Plastikust huulik on mõeldud kasutamiseks ainult koos ATROVENT N inhaleeritava aerosooliga, see tagab teile alati õige ravimiannuse saamise. Huulikut ei tohi kunagi kasutada ühegi teise inhaleeritava aerosooli manustamiseks ning samuti ei tohi ATROVENT N inhaleeritavat aerosooli manustada ühegi teise huulikuga peale tootega kaasasoleva.

Inhalaator on rõhu all ning seda ei tohi jõuga avada ega hoida temperatuuril üle 50°C.

4.3 Vastunäidustused

ATROVENT N'i ei tohi manustada patsiendid, kellel esineb ülitundlikkus atropiinile, tema derivaatidele või ravimi mõne abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pärast ATROVENT N'i inhaleerimist võivad harva tekkida kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid nagu urtikaaria, angioödeem, lööve, bronhospasm, orofarüingealne turse ja anafülaksia.

ATROVENT'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kel on eelsoodumus kitsanurga glaukoomile või kel kaasub kuseteede obstruktsioon (nt eesnäärme hüperplaasia või põiekaela obstruktsioon).

ATROVENT N'i esmakordsel kasutamisel võivad mõned patsiendid tunda, et selle maitse erineb veidi CFC-d (klorofluorosüsinikku) sisaldava ravimvormi maitsest. Enne ühelt ravimvormilt teisele üleviimist tuleb patsiente sellest informeerida. Samuti tuleb selgitada, et mõlemad ravimvormid on samaväärsed ning et maitseerinevus ei mõjuta ravimi ohutust ega efektiivsust.

ATROVENT N'i tuleb kasutada ettevaatusega neil haigeil, kellel esineb eelsoodumus kitsanurga glaukoomiks, eesnäärme hüpertroofiaks või põiekaela obstruktsiooniks.

Tsüstilise fibroosiga patsientidel võib sagedamini tekkida kõhukinnisus.

Silmakomplikatsioonid

Ipratropiumbromiidi inhaleeritava aerosooli või beeta₂-agonistidega kombineeritud inhaleeritava aerosooli pihustamisel silma on harvadel juhtudel tekkinud silmakahjustused (müdriaas, silma siserõhu tõus, kitsanurga glaukoom, silmavalu). Seetõttu on oluline õpetada patsientidele ATROVENT N inhaleeritava aerosooli kasutamist.

Valu või ebamugavustunne silmades, ähmane nägemine, visuaalsed halod või värvilised kujutised koos konjunktivi ja sarvkesta tursest tingitud punetavate silmadega võivad olla ägeda kitsanurga glaukoomi sümptomiteks. Sellistel juhtudel tuleb alustada ravi miootiliste silmaravimitega ning kiiresti konsulteerida silmaarstiga.

Tuleb olla ettevaatlik, et pihustatav aerosool ei satuks silmadesse. Kuna mõõdetud annustes aerosooli manustatakse huuliku kaudu ja see on käega reguleeritav, on aerosooli silma sattumise risk piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

β -adrenergilised ained ja ksantiini derivaadid tugevdavad koosmanustamisel ATROVENT N'iga bronhe lõõgastavat toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ATROVENT N'i ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Selle ravimi raseduspuhusel kasutamisel tuleb kaaluda eeldatava kasu ja riski suhet. Prekliiniliste uuringute andmeil manustati antud ravimit kas inhalatsiooni teel või intranasaalselt soovituslikust annusest tunduvalt suuremates annustes ega täheldatud embrüotoksilisi või teratogeenseid toimeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas ATROVENT N eritub rinnapiima. Kuigi rasvlahustumatud kvaternaarsed ühendid erituvad rinnapiima, pole tõenäoline, et inhaleeritav ATROVENT N jõuaks imikuni toimivas annuses. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, on vajalik eriline ettevaatus ATROVENT N'i määramisel imetavatele emadele.

Fertiilsus

Ipratropiumbromiidiga teostatud prekliinilised uuringud ei ole näidanud mingeid kõrvaltoimeid viljakusele (vt toksikoloogia lõiku). Ipratropiumbromiidi kohta puuduvad kliinilised andmed seoses viljakusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Seni pole läbi viidud uuringuid autojuhtimist ja masinate käsitlemist mõjustavate toimete kohta. Siiski tuleb patsientidele selgitada, et neil võib ATROVENT-ravi ajal esineda selliseid kõrvaltoimeid nagu peavalu, akommodatsiooni häire, müdriaas ja ähmane nägemine. Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad ülal mainitud kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Paljud loetletud kõrvaltoimetest võib omistada ATROVENT'i antikolinergilistele omadustele. Nii nagu igasuguse inhalatsioonravi puhul, võib ka ATROVENT'i puhul esineda lokaalseid ärritussümptomeid. Kõrvaltoimed tuvastati andmete põhjal, mis saadi kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsel kasutamisel.

Kliinilistes uuringutes registreeritud kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid peavalu, kurgu ärritus, kõha, suukuivus, seedetrakti motiilsushäired (sh kõhukinnisus, kõhulahtisus ja oksendamine), iiveldus ja pearinglus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Südame häired

Aeg-ajalt:	südamepekslemine, supraventrikulaarne tahhükardia
Harv:	kodade virvendusarütmia, südame löögisageduse suurenemine

Närvisüsteemi häired

Sage:	peavalu, pearinglus
-------	---------------------

Silma kahjustused

Aeg-ajalt:	ähmane nägemine, müdriaas, silmasisese rõhu tõus, glaukoom, silmavalu, halode nägemine, konjunktiivide punetus, sarvkesta turse
Harv:	akommodatsiooni häire

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: kurgu ärritus, köha

Aeg-ajalt: bronhospasm, paradoksaalne bronhospasm, larüngospasm, neeluturse, kurgukuivus

Seedetrakti häired

Sage: suukuivus, iiveldus, seedetrakti motiilsushäire

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, stomatiit, suu limaskesta turse

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kusepeetus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, sügelus, angioödeem

Harv: urtikaaria

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilisi üleannustamise tunnuseid ei ole teada. Arvestades ATROVENT N'i laia terapeutilist vahemikku ja paikset manustamist, on tõsiste antikolinergiliste sümptomite tekkimine vähetõenäoline. Võivad esineda nõrgad süsteemse antikolinergilise toime sümptomid nagu suukuivus, akommodatsioonihäired ja südame löögisageduse tõus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood:R03B B01; Antikolinergilised ained

ATROVENT N on antikolinergiliste (parasümpatolüütiliste) omadustega kvaternaarne ammooniumühend. Prekliiniliste uuringute andmeil pärsib ta vagaalselt vahendatud reflekse, kuna toimib uitnärvist vabaneva mediaatori atsetüülkoliini antagonistina. Antikolinergilised ravimid suurendavad Ca⁺⁺ intratsellulaarset kontsentratsiooni, mida põhjustab atsetüülkoliini koostoime bronhide silelihaste muskariiniretseptoritega. Ca⁺⁺ vabanemist vahendab sekundaarne ülekandesüsteem, mis koosneb IP₃-st (inositooltrifosfaadist) ja DAG-ist (diatsüülglütseroolist).

Pärast ATROVENT'i (ipratroopiumbromiidi) inhalatsiooni saabuv bronhodilatsioon on eeskätt lokaalne ja kopsude suhtes kohaspetsiifiline, ning olemuselt mittesüsteemne.

90-päeva kestnud kontrollitud uuringutes bronhospasmiga kulgeva KOK-iga patsientidel (krooniline bronhiit ja emfüseem) saadi kopsufunktsiooni oluline (FEV₁ ja FEF_{5-75%} suurenemine vähemalt 15% võrra) 15 minutiga, maksimumiga 1...2 tunni pärast, püsid enamikul patsientidest 4...6 tundi.

90-päeva kestnud kontrollitud uuringutes bronhospasmiga astmahaigetel saavutati kopsufunktsiooni oluline paranemine (FEV₁ suurenes vähemalt 15% võrra) 51%-l patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ATROVENT N inhalatsiooni terapeutiline efekt (bronhodilatatsioon) on seotud lokaalse toimega hingamisteedes. Seega ei kulge bronhodilatatsioon ja süsteemne farmakokineetika ajaliselt paralleelselt.

Pärast inhalatsiooni deponeeritakse tavaliselt 10...30% annusest kopsudes, olenevalt koostisest ja inhaleerimistehnikast. Suurem osa annusest neelatakse alla ning see läbib seedetrakti.

Kopsudesse deponeeritud annus jõuab vereringesse kiiresti (minutite jooksul) ning omab peaaegu täielikku süsteemset biosaadavust.

Esialgse ühendi kumulatiivne renaalne eritumine (0...24 tundi) on ligikaudu 46% veenisiseselt manustatud annusest, alla 1% suukaudsest annusest ning umbes 3...13% inhaleeritud annusest. Vastavalt neile andmetele hinnatakse ipratroopiumbromiidi suukaudsete ja inhaleeritud annuste üldiseks süsteemseks biosaadavuseks vastavalt 2% ja 7...28%. Seda arvesse võttes ei tõsta ipratroopiumbromiidi allaneelatud annuseosad oluliselt süsteemselt tsirkuleerivat kogust.

Pärast ipratroopiumbromiidi inhalatsiooni kas HFA 134a või CFC propellendiga oli kumulatiivne renaalne eritumine 24 tunni jooksul vastavalt ligikaudu 12% ja 10%.

Peamised farmakokineetilised parameetrid arvutati seerumi kontsentratsiooni andmete põhjal pärast ravimi intravenooset manustamist. Ipratroopiumi puhul esineb kiire bifaasiline plasmakontsentratsiooni langus. Jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{dss}) on ligikaudu 176 l (≈ 2,4 l/kg). Ravim seondub plasmavalkudega minimaalselt (alla 20%). Kvaternaarne amiinipratroopium ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 1,6 tundi.

Ipratroopiumi totaalne kliirens on 2,3 l/min ja renaalne kliirens – 0,9 l/min. Pärast veenisest manustamist metaboliseeritakse ligikaudu 60% annusest – tõenäoliselt suuremas osas maksas oksüdatsiooni teel.

Eritumistasakaalu uuringutes arvestati ravimiga seotud radioaktiivsuse (sh esialgse ühendi ja kõigi metaboliitide) kumulatiivseks renaalseks eritumiseks (6 päeva) pärast veenisest manustamist 72,1%, pärast suukaudset manustamist 9,3% ja pärast inhalatsiooni 3,2%. Väljaheitega eritunud radioaktiivsus oli pärast veenisest manustamist 6,3%, pärast suukaudset manustamist 88,5% ja pärast inhaleerimist 69,4%. Arvestades ravimiga seotud radioaktiivsuse eritumist pärast veenisest manustamist, toimub peamine eritumine neerude kaudu. Ravimiga seotud radioaktiivsuse (esialgse ühendi ja metaboliitide) eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3,6 tundi. Peamised uriiniga erituvad metaboliidid seonduvad halvasti muskariinireseptoritega ning neid tuleb pidada ebaefektiivseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ipratroopiumbromiidi lokaalset ja süsteemset taluvust on ulatuslikult uuritud mitmel loomaliigil, kasutades erinevaid manustamisviise.

Ägedat toksilisust pärast inhalatsiooni teel, suukaudset ja veenisest manustamist on hinnatud mitmel näriliste ja mittenäriliste liigil. Inhalatsiooni teel manustatuna oli isastel merisigadel minimaalne surmav annus 199 mg/kg. Rottidel ei täheldatud suuremust kuni kõige suuremate tehniliselt teostatavate annusteni (st 0,05 mg/kg 4 tundi pärast manustamist ehk 160 ipratroopiumbromiidi pihustusannust, 0,02 mg/pihustusannus).

Suukaudsed DL₅₀ väärtused hiirel, rotil ja küülikul olid vastavalt 1 585, 1 925 ja 1 920 mg/kg. Veenisisesed DL₅₀ väärtused olid hiirel, rotil ja koeral vastavalt 13,6; 15,8 ja 18,2 mg/kg. Kliinilisteks nähtudeks olid müdriaas, suu limaskestade kuivus, düspnoe, treemor, spasmid ja/või tahhükardia.

Korduvannuse toksilisuse uuringud on läbi viidud rottidel, küülikutel, koertel ja reesusahvidel. Kuni 6 kuud kestnud inhalatsiooniuringutes rottidel, koertel ja reesusahvidel oli kõrvaltoimeid mittetekitav annus vastavalt 0,38 mg/kg/ööpäevas, 0,18 mg/kg/ööpäevas ja 0,8 mg/kg/ööpäevas.

Koortel täheldati suu limaskestade kuivust ja tahhükardiat. Bronho-pulmonaalsüsteemis ega üheski teises organist ei täheldatud toimeainega seotud histopatoloogilisi kahjustusi. Rottidel oli NOAEL pärast 18-kuulist suukaudset manustamist 0,5 mg/kg/ööpäevas.

Inhalatsiooni korduvannuse toksilisuse uuringud rottidel kestusega kuni 6 kuud ja koortel kestusega kuni 3 kuud, milles kasutati teisi koostisi (ninasisene koostis, alternatiivse propellendi HFA 134a ja laktoosi koostis), ei avaldanud täiendavat informatsiooni ipratroopiumbromiidi toksilisuse üldprofiili kohta. Kuni 6 kuud kestnud ninasisene manustamine näitas koortel täheldamatu efekti taset (NOEL) >0,20 mg/kg/ööpäevas ning kinnitas varasemaid ninasisese manustamise uuringuid, mis kestsid kuni 13 nädalat. Ipratroopiumbromiidi korduvannuse toksilisuse uuringud on näidanud, et HFA koostise ja traditsioonilise CFC koostise toksikoloogilised profiilid on sarnased.

Ipratroopiumbromiidi vesilahus (0,05 mg/kg) oli lokaalselt hästi talutav, kui seda manustati inhalatsiooni teel rottidele (ühikordne manustamine üle 4 tunni). Korduvannuse toksilisuse uuringutes oli ipratroopiumbromiid hästi talutav.

Merisigadel ei täheldatud aktiivset anafülaksiat ega passiivseid anafülaktilisi nahareaktsioone.

In vitro (Ames'i test) ja *in vivo* (mikrotuuma test, dominantse letaalsuse test hiirtel, Hiina hamstrite luuüdi rakkude tsütogeneetiline analüüs) uuringud ei andnud tõendeid genotoksilisuse kohta.

Pikaajalistel uuringutel hiirte ja rottidega ei ilmnenud tumorigeenseid ega kantserogeenseid toimeid.

Hiirte, rottide ja küülikutega on läbi viidud uuringud ipratroopiumbromiidii võimaliku mõju suhtes fertiilsusele, embrüo-fetotoksilisusele ning peri- ja postnataalsele arengule. Suukaudsete annuste kõrged tasemed, st 1 000 mg/kg/ööpäevas rottil ja 125 mg/kg/ööpäevas küülikul, olid emasloomale toksilised mõlema liigi puhul ning embrüotoksilised rottil, kel vähenes loote kaal. Raviga seotud vääraarenguid ei täheldatud. Suurimad võimalikud inhaleeritavad annused (1,5 mg/kg/ööpäevas rottidel ja 1,8 mg/kg/ööpäevas küülikutel) ei omanud kõrvaltoimeid reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propellant: 1,1,1,2-tetrafluoroetaan (HFA 134a),
Teised abid: veevaba sidrunhape, puhastatud vesi, veevaba etanool.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril alla 25°C, kaitstuna päikesevalguse ja külmumise eest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Annustamisklapiga metallkanister.

6.5 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

436504

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.03.2004 / 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014