

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipravent 20 mikrogram per dos inhalationsspray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En uppmätt dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 20 mikrogram ipratropiumbromid (som monohydrat). Detta motsvarar en avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorn) på 17 mikrogram ipratropiumbromid (som monohydrat).

Varje uppmätt dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 8,4 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, lösning.

Ipravent är en färglös lösning fylld i en aluminiumbehållare utrustad med ett anpassat doseringsmunstycke och inhalator av plast.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipravent är avsett för underhållsbehandling av reversibel bronksammandragning i samband med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) samt kronisk astma hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen bör anpassas efter den enskilda patientens behov. Den rekommenderade dygnsdosen bör inte överskridas vid vare sig akut behandling eller underhållsbehandling.

Dosering

Användning för inhalation.

Följande dosering rekommenderas för behandling av vuxna:

- 1–2 inhalationer fyra gånger dagligen. Högst 12 inhalationer per dag.
- Till äldre patienter ges samma dos som till vuxna.

Behandlingskontroll: Vid återbesök bör patientens inhalationsteknik kontrolleras.

Rekommenderad dos bör inte överskridas.

Pediatrisk population

Detta läkemedel är inte avsett för användning hos barn och ungdomar.

Administreringssätt

Om inhalatorn utsatts för kyla bör patienten ta ut metallbehållaren ur plasthöljet och värma den mellan händerna i minst två minuter.

Korrekt administrering av ipratropiumbromid från inhalatorn är avgörande för framgångsrik behandling. Det är mycket viktigt att patientens inhalationsteknik kontrolleras regelbundet för att säkerställa optimal läkemedelstillförsel av ipratropiumbromid till lungorna. Utförlig bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Innan inhalatorn används för första gången eller när inhalatorn inte har använts på 3 dagar eller mer ska två uppmätta doser tryckas ut i luften för att säkerställa att inhalatorn fungerar som den ska och är klar att användas.

Varje gång inhalatorn används ska nedanstående anvisningar följas:

1. Ta av skyddet på munstycket.
2. Håll inhalatorn upprätt (pilen på behållarens underdel ska peka uppåt), andas ut så länge som det känns bekvämt och så långsamt och djupt som möjligt och slut sedan läpparna runt munstycket.
3. Andas in långsamt och djupt, genom munnen. Så fort du har börjat andas in ska du trycka ned överdelen av inhalatorn för att spreja ut en dos (puff) och fortsätt att andas in långsamt och djupt. Håll andan så länge som känns bekvämt, om möjligt i 10 sekunder, och ta sedan ut munstycket ur munnen och andas ut långsamt.
4. Om en andra inhalation är nödvändig ska du vänta i minst en minut och sedan upprepa steg 2 och 3 ovan.
5. Sätt tillbaka skyddet efter användning.

Plastmunstycket har särskilt utformats för användning med Ipravent för att säkerställa att varje uppmätt dos innehåller rätt mängd läkemedel. Munstycket får inte användas med andra dosinhalatorer och Ipravent får inte heller användas med något annat munstycke än det som medföljer produkten.

Munstycket ska alltid hållas rent (se avsnitt 6.6).

Behållaren är inte genomskinlig. Det går därför inte att se när den är tom. Inhalatorn ger 200 sprayningar. När alla dessa har använts (vanligtvis efter 3–4 veckors regelbunden användning) kan det tyckas att det fortfarande finns en liten mängd vätska i inhalatorn. Inhalatorn ska dock bytas ut för att säkerställa att varje uppmätt dos innehåller rätt mängd läkemedel.

Läs bipacksedeln för lämpliga anvisningar avseende användning/inhalation.

Inhalatorn kan användas med andningsbehållaren Aerochamber Plus. Detta kan vara till hjälp för patienter som har svårt att synkronisera inandning och dosering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ipravent ska inte användas av patienter med känd överkänslighet mot atropin eller atropinderivaten hyoscyamin och skopolamin.

4.4 Varningar och försiktighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner efter användning av ipratropiumbromid har förekommit och har manifesterats som sällsynta fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi.

Om behandlingen med Ipravent inte ger en signifikant förbättring, om patientens symtom förvärras eller vid uppenbart reducerat behandlingssvar ska läkare kontaktas. Vid akut eller snabbt tilltagande dyspné (andningssvårigheter) ska läkare kontaktas omedelbart.

Ipravent kan orsaka muntorrhet, vilket vid långtidsbehandling kan leda till skador på tänder och munslemhinna. Tanderna ska rengöras ordentligt med fluortandkräm två gånger dagligen.

Antikolinergika ska användas med försiktighet till patienter med eller som har predisposition för trångvinkelglaukom eller med samtidig urinflödesförträngning (t.ex. prostatahyperplasi eller blåshalsobstruktion).

Eftersom patienter med cystisk fibros kan ha ökad risk för gastrointestinala motilitetsstörningar ska ipratropiumbromid, liksom andra antikolinerga medel, användas med försiktighet till dessa patienter.

Enstaka fall av ögonbesvär (t.ex. reversibla ackommodationsrubbnings, mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) har rapporterats hos patienter som har fått ipratropiumbromid i aerosolform, ensamt eller i kombination med en adrenerg beta-2-agonist, i ögonen. Därför måste patienter instrueras så att administrering av ipratropium sker korrekt och varnas för oavsiktlig frisättning av innehållet i ögonen. Eftersom administreringen sker via munstycket på inhalatorn med manuell kontroll är risken för att få läkemedlet i ögonen begränsad. Om Ipravent av misstag hamnar i ögonen ska man spola ögonen med rinnande vatten. Behandling mot glaukom är effektiv för att förebygga akut trångvinkelglaukom hos känsliga individer och patienter med ökad risk för glaukom ska särskilt varnas om behovet att skydda ögonen.

Smärta eller obehag i ögonen, dimsyn, halo- eller färgfenomen, tillsammans med rödögdhet från svullnad i bindhinna eller hornhinneödem kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom. Vid sådan symtombild ska behandling med pupillsammandragande droppar sättas in och ögonläkare omedelbart uppsökas.

Patienterna bör vid behandlingsstart informeras om att det tar längre tid att få effekt av ipratropiumbromid jämfört med inhalerade sympatomimetiska bronkodilatorer.

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med omedelbar ökning av väsende andning och andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare. Ipratropium ska omedelbart avbrytas, patienten bedömas kliniskt och alternativ behandling sättas in vid behov.

Detta läkemedel innehåller 8,4 mg alkohol (etanol) per spraydos. Mängden i varje dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 4,3 ml öl eller 1,72 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns belägg för att administrering av ipratropiumbromid med betaadrenerga läkemedel och xantinpreparat kan förstärka den bronkvidgande effekten.

Några fall har rapporterats där kombinationsbehandling med salbutamol och ipratropium vid astma (nebulisator) har utlöst trångvinkelglaukom. Terbutalin interagerar sannolikt på samma sätt som salbutamol med ipratropium efter tillförsel via nebulisator. Kombinationen avrådes hos predisponerade patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Prekliniska studier av ipratropiumbromid visade ingen ogynnsam effekt på fertilitet. Det finns inga kliniska data angående effekten av ipratropiumbromid på fertilitet.

Graviditet

Det finns inga data från användning av ipratropium hos gravida kvinnor. Fördelarna med att använda ipratropiumbromid under en bekräftad eller misstänkt graviditet måste vägas mot de eventuella riskerna för det ofödda barnet. Prekliniska studier har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter efter inhalation eller intranasal användning vid doser avsevärt högre än de som rekommenderas till människa. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av ipratropiumbromid undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om ipratropiumbromid utsöndras i bröstmjolk. Det är inte sannolikt att ipratropiumbromid når barnet i någon större omfattning. Försiktighet bör dock iaktas när ipratropiumbromid ges till ammande mödrar.

Studier av HFA-134a givet till dräktiga och digivande råttor och kaniner har inte påvisat några särskilda risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ipravent har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter ska dock informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, ackommodationsrubbningar, mydriasis och dimsyn under behandling med Ipravent. Om patienterna upplever ovan nämnda biverkningar bör de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Många av de angivna biverkningarna kan tillskrivas Ipravents antikolinerga egenskaper. Liksom annan inhalationsbehandling kan Ipravent orsaka symtom på lokal irritation. Biverkningarna identifierades i data från kliniska prövningar och vid säkerhetsövervakning efter godkännande av läkemedlet.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar är huvudvärk, irritation i halsen, hosta, muntorrhet, gastrointestinala störningar (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående och yrsel.

Frekvens

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet

Överkänslighet ⁽¹⁾

Mindre vanliga

Anafylaktisk reaktion

Mindre vanliga

Angioödem i tunga, läppar och ansikte	Mindre vanliga
---------------------------------------	----------------

Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk	Vanliga
-----------	---------

Yrsel	Vanliga
-------	---------

Ögon

Dimsyn	Mindre vanliga
--------	----------------

Mydriasis ⁽²⁾	Mindre vanliga
--------------------------	----------------

Förhöjt intraokulärt tryck ⁽²⁾	Mindre vanliga
---	----------------

Glaukom ⁽²⁾	Mindre vanliga
------------------------	----------------

Ögonsmärta ⁽²⁾	Mindre vanliga
---------------------------	----------------

Synstörningar (halofenomen)	Mindre vanliga
-----------------------------	----------------

Konjunktival hyperemi	Mindre vanliga
-----------------------	----------------

Hornhinneödem	Mindre vanliga
---------------	----------------

Akommodationsrubbning	Sällsynta
-----------------------	-----------

Hjärtat

Palpitationer	Mindre vanliga
---------------	----------------

Supraventrikulär takykardi	Mindre vanliga
----------------------------	----------------

Förmaksflimmer	Sällsynta
----------------	-----------

Ökad hjärtfrekvens	Sällsynta
--------------------	-----------

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Irritation i halsen	Vanliga
---------------------	---------

Hosta	Vanliga
-------	---------

Bronkospasm	Mindre vanliga
-------------	----------------

Paradoxal bronkospasm ⁽³⁾	Mindre vanliga
--------------------------------------	----------------

Laryngospasm	Mindre vanliga
--------------	----------------

Farynxödem	Mindre vanliga
------------	----------------

Halstorrhet	Mindre vanliga
-------------	----------------

Dyspné	Ingen känd frekvens
--------	---------------------

Torra nässlemhinnor, nästäppa	Ingen känd frekvens
-------------------------------	---------------------

Magtarmkanalen

Muntorrhet	Vanliga
Illamående	Vanliga
Gastrointestinal motilitetsstörning	Vanliga
t.ex. Diarré	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga
Kräkningar	Mindre vanliga
Stomatit	Mindre vanliga
Munödem	Mindre vanliga
Obehaglig smak i munnen	Ingen känd frekvens

Hud och subkutan vävnad

Hudutslag	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Urtikaria	Sällsynta

Njurar och urinvägar

Urinretention ⁽⁴⁾	Mindre vanliga
------------------------------	----------------

- (1) Överkänslighetsreaktioner efter användning av ipratropiumbromid har förekommit och har manifesterats som urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi.
- (2) Okulära komplikationer har rapporterats när ipratropiumbromid i aerosolform, antingen ensamt eller i kombination med en adrenerg beta-2-agonist, har kommit i kontakt med ögonen, se avsnitt 4.4.
- (3) Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med förvärrande av väsande andning och andfåddhet omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkvidgande medel och ska behandlas genast. Behandling med Ipravent ska avbrytas omedelbart, patienten bedömas kliniskt och alternativ behandling sätts in vid behov.
- (4) Risken för urinretention kan vara högre hos patienter med samtidig urinflödesförträngning.

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 via

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

Toxicitet

Begränsad erfarenhet av överdosering. Mycket låg peroral absorption.

Symtom

Främst perifera antikolinerga symtom såsom muntorrhet, mydriasis, takykardi, urinretention, förstoppning, huvudvärk och yrsel är tänkbara. Vid massiva doser kan eventuellt centrala antikolinerga symtom såsom CNS-excitation och hallucinationer förekomma.

Behandling

Symtomatisk behandling. Vid eventuella centrala antikolinerga symtom ges fysostigmin för symtomatisk lindring.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikolinergika, ATC-kod: R03BB01

Ipratropiumbromid är en kvartär ammoniumförening med antikolinerg (parasymptolytisk) effekt. Bronkmuskelnens tonus påverkas i kontraherande riktning av det parasymptiska nervsystemet och i relaxerande riktning av det sympatiska nervsystemet. De kontraherande impulserna förmedlas via vagusnerven. Denna aktivitet kan motverkas med antikolinergika såsom ipratropium. I prekliniska studier förefaller det att hämma vagalt medierade reflexer genom att motverka effekten av acetylcholin, transmittorsubstansen som frisätts från vagusnerven. Antikolinergika förhindrar ökningen av intracellulär koncentration av Ca^{2+} som orsakas av interaktion mellan acetylcholin och muskarina receptorer på bronkial glatt muskulatur. Frisättning av Ca^{2+} medieras av det andra budbärarsystemet bestående av IP₃ (inositoltrifosfat) och DAG (diacylglycerol).

Den bronkvidgande effekten efter inhalation av ipratropiumbromid orsakas av lokalt tillräckliga läkemedelskoncentrationer för en antikolinerg effekt på bronkial glatt muskulatur och inte av systemiska läkemedelskoncentrationer.

Ipravent bör ge bättre effekt vid kronisk bronkit än vid astma, troligen beroende på att den vagala reflexen spelar större roll för bronkospasm vid kronisk bronkit.

I kliniska prövningar med dosinhalatorer för patienter med reversibel bronkospasm i samband med astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom sågs betydande förbättringar av lungfunktionen (FEV₁-ökning på 15 % eller mer) inom 15 minuter efter användning av inhalationsspray, varefter maximal effekt uppnåddes efter 1–2 timmar och kvarstod i cirka 4 timmar.

Prekliniska och kliniska data tyder inte på någon skadlig effekt av ipratropiumbromid på luftvägarna vad gäller slemhinnesekretion, mukociliär transport eller gasutbyte. Effekt inträffar inom 15 minuter. Maximal effekt uppnås efter 1–2 timmar. Effekten varar i cirka 4–6 timmar.

Ipravent kan användas med adrenerga betaagonister (se avsnitt 4.4 och 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den terapeutiska effekten av Ipravent orsakas av en lokal verkan i luftvägarna. Därför finns det inget tidssamband mellan bronkdilatationen och den systemiska farmakokinetiken.

Beroende på formulering och inhalationsteknik når efter inhalation ungefär 10 till 30 % ($13,3 \pm 6,9$ % [medelvärde $\pm$ SD]) av dosen lungorna. Den större delen av dosen sväljs och passerar kroppen via magtarmkanalen.

Den del av dosen som når lungorna når cirkulationen inom några minuter.

Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av modersubstansen uppskattas till 46 % av en intravenöst administrerad dos, mindre än 1 % av en oral dos och cirka 3 till 13 % av en inhaled dos. Baserat på dessa data är den totala systemiska biotillgängligheten av orala och inhälerade doser av ipratropiumbromid beräknad till 2 % respektive 7 till 28 %. Med hänsyn till detta har inte den svalda delen av ipratropiumbromiddosen stor betydelse för systemisk exponering.

Distribution

De kinetiska parametrarna för ipratropium beräknades utifrån plasmakoncentrationer efter intravenös administrering. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration kan observeras. Distributionsvolymen vid jämvikt (V_{dss}) är cirka 176 liter (2,4 liter/kg).

Läkemedlet är i mycket liten grad (i genomsnitt $17 \pm 4,2$ % [medelvärde + SD]) bundet till plasmaproteiner. Icke-kliniska data indikerar att den kvartära ammoniumföreningen inte passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 59 % ($SD = \pm 7,1$ %) av dosen förmodligen genom oxidation i levern.

Eliminering

Ipratropium har total-clearance på i genomsnitt 2,3 liter/min ($SD = \pm 0,58$ %) och renal clearance på 0,9 liter/min. Genomsnittlig halveringstid är ungefär 1,6 timmar. Efter inhalation av ipratropiumbromid med antingen drivmedlet HFA 134a eller CFC var den kumulativa renala utsöndringen under 24 timmar cirka 12 % respektive 10 %.

I en utsöndringsstudie svarade den kumulativa renala utsöndringen (6 dagar) av läkemedelsrelaterad radioaktivitet (inkluderande modersubstans och alla metaboliter) för i genomsnitt 72,1 % efter intravenös administrering, 9,3 % efter oral administrering och 3,2 % efter inhalation. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via avföring var 6,3 % efter intravenös administrering, 88,5 % efter oral dosering och 69,4 % efter inhalation. Den dominerande utsöndringen av läkemedelsrelaterad radioaktivitet efter intravenös administrering skedde via njurarna. Elimineringshalveringstiden för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (modersubstans och metaboliter) är 3,2 timmar. De huvudsakliga metaboliterna i urinen binder dåligt till muskarina receptorer och måste anses vara verkningslösa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Drivgas: norfluran (HFA 134a),
Vattenfri etanol,
Renat vatten,
Vattenfri citronsyra.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Skyddas mot direkt solljus, värme och frost.

Om inhalatorn utsatts för kyla bör patienten ta ut metallbehållaren ur plasthöljet och värma den mellan händerna i minst två minuter.

Behållaren innehåller en vätska under tryck. Får inte utsättas för temperaturer över 50 °C. Behållaren får inte punkteras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innerförpackningen är en 19 ml silveranodiserad aluminiumbehållare försedd med ett anpassat 50 mikroliters doseringsmunstycke och inhalator av plast. Munstycket innehåller en termoplastisk tvådelad mittdel, bågare (huvuddel), doseringskammare, två elastomersäten och packning, en metallring och en fjäder. Inhalatorns huvuddel och lock är tillverkade av polypropylen.

Varje behållare innehåller 200 uppmätta doser.

Förpackningsstorlek

Varje förpackning innehåller en behållare med 200 spraydoser.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utförliga anvisningar för användning av läkemedlet finns i bipacksedeln.

Rengöring

Det är viktigt att du rengör inhalatorn regelbundet. Annars kanske den inte fungerar som den ska.

- Ta av behållaren och det gröna skyddet.
- Tvätta och rengör det vita munstycket med varmt tvålatten.
- Skölj med varmt vatten och låt torka utan att använda någon värmare.
- Kontrollera att det lilla hålet i munstycket sköljts igenom noggrant.

Sätt tillbaka behållaren och skyddet när det vita munstycket är torrt.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301,
2018 Antwerp
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 49999

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-02-25/2020-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-16