PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml lösning för nebulisator
Ipraxa 500 mikrogram/2 ml lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml
Varje 1 ml ampull innehåller 261 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat motsvarande 250 mikrogram vattenfritt ipratropiumbromid.

Ipraxa 500 mikrogram/2 ml
Varje 2 ml ampull innehåller 522 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat motsvarande 500 mikrogram vattenfritt ipratropiumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.
Klar, färglös lösning med ett pH på 3,0–4,0 och en osmolaritet på 245–299 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipratropiumbromid är indicerat för behandling av reversibel bronkospasm i samband med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Ipratropiumbromid är indicerat för behandling av reversibel luftvägsobstruktion vid astma, vid samtidig användning av $beta_2$-agonister för inhalation.

Ipratropiumbromid är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldrarna 0-12 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Användning för inhalation via nebulisator.

Dosering

Ipraxa 250–500 mikrogram ska användas om den optimala dosen motsvarar hela innehållet i en 1 ml:s eller 2 ml:s ampull.

Doseringen ska anpassas till patientens individuella behov. Till barn 12 år gamla och yngre bör endast Ipraxa 1 ml användas. Följande doser rekommenderas:

Vuxna (inklusive äldre) och ungdomar
250–500 mikrogram (dvs 1 ampull med 250 mikrogram i 1 ml eller 1 ampull med 500 mikrogram i 2 ml) 3-4 gånger dagligen.

För behandling av akut bronkospasm, 500 mikrogram.

Upprepade doser kan ges tills patienten är stabil. Doseringsintervallet ska fastställas av läkare.

Det är inte tillrådligt att överskrida den rekommenderade dygnsdosen vid vare sig akut- eller underhållsbehandling. Dygnsdoser över 2 mg till vuxna och ungdomar bör endast ges under övervakning av sjukvårdspersonal.

Pediatrisk population

Astma

Barn 6-12 år
250 mikrogram (dvs 1 ampull med 250 mikrogram i 1 ml) upp till en total dygnsdos av 1 mg (4 ampuller).

Doseringsintervallet ska fastställas av läkare.

Barn 0-5 år (endast för behandling av akut astma)
Eftersom erfarenhet av behandling av barn med denna produkt är begränsad, bör följande dos ges under övervakning av sjukvårdspersonal:

125-250 mikrogram: (dvs en halv till en ampull med 250 mikrogram i 1 ml) upp till en total dygnsdos av 1 mg (4 ampuller).

Ipratropiumbromid bör ej administreras oftare än var 6:e timme till barn under 5 år.

Vid akut bronkospasm kan upprepade doser ges tills patienten är stabil.

Om behandlingen inte ger en påtaglig förbättring eller om patientens tillstånd förvärras, skall läkare kontaktas. I akuta fall eller vid snabbt tilltagande dyspné (andningssvårigheter) ska läkare omedelbart konsulteras.

<u>Administreringssätt</u>

<u>Endosbehållarna är endast avsedda för inhalation med lämplig nebulisator enhet och ska inte tas oralt eller administreras parenteralt.</u>

Ipraxa kan administreras med hjälp av jet-, ultraljudsnebulisatorer eller kompressordriven nebuliseringsutrustning (den optimala flödeshastigheten är 6-8 liter per minut). Nebuliseringssystem kan skilja sig vad gäller givna doser.

Båda styrkorna av Ipraxa kan inhaleras ospädd eller spädd med fysiologisk koksaltlösning. I båda fallen är mängden fysiologisk koksaltlösning beroende av nebuliseringsutrustningen.

Om mängden som behövs för en enkel dos motsvarar mängden i en av Ipraxas två ampullstorlekar, kan <u>hela innehållet</u> i den aktuella ampullen inhaleras. Gör enligt följande:

1. Gör i ordning nebulisatorn enligt bruksanvisning så att den är klar för användning.
2. Ta loss en ampull från remsan, som visas på bild 1.
3. Öppna plastampullen genom att vrida av toppen som visas på bild 2.
4. Fyll nebulisatorns behållare, som visas på bild 3.
5 Beroende på utrustning, tillsätt fysiologisk koksaltlösning om nödvändigt.
6. Sätt ihop nebulisatorn enligt bruksanvisning. Inhalationens duration av en hel dos är vanligtvis 5-15 minuter.
7. Släng eventuell kvarvarande lösning i behållaren efter användning och rengör nebulisatorn enligt bruksanvisning.

Eftersom endosbehållaren inte innehåller konserveringsmedel är det viktigt att dess innehåll används omedelbart efter öppnandet och att en ny ampull används för varje administration för att undvika mikrobiell kontamination. Syna lösningen innan användning. Om lösningen är missfärgad eller grumlig ska den slängas (se avsnitt 6.4).
Öppnade eller skadade endosbehållare ska också slängas (se avsnitt 6.6).

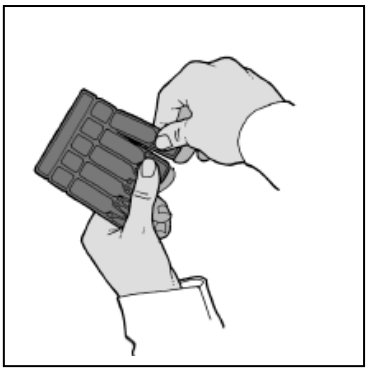

Bild 1

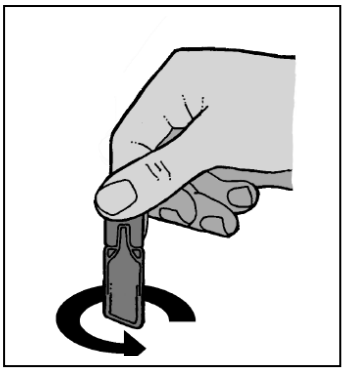

Bild 2

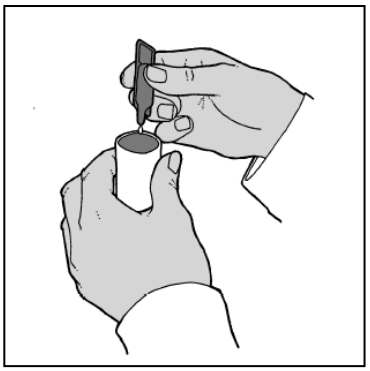

Bild 3

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot atropin och atropinderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner
Omedelbara överkänslighetsreaktioner efter användning av Ipraxa har visats genom sällsynta fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi.

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

Okulära komplikationer
Ipraxa bör användas med försiktighet hos patienter predisponerade för trångvinkelglaukom, även om förekomsten av systemiska antikolinerga biverkningar är extremt osannolik vid denna administreringsväg.
Enstaka fall av okulära komplikationer (såsom mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) har förekommit när ipratropiumbromidspray har kommit i ögonen, antingen ensamt eller i kombination med ett $beta_2$-sympatomimetikum.

Smärta eller värk från ögonen, dimsyn, halo- eller färgfenomen, tillsammans med rödögdhet beroende på konjunktivit eller svullnad i kornea, kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom. Skulle något eller en kombination av dessa symtom utvecklas ska behandling med pupillsammandragande ögondroppar inledas och specialist skall omedelbart konsulteras.

Följaktligen skall patienterna få tydliga instruktioner hur man använder Ipraxa på ett korrekt sätt.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra att vätska eller spray kommer i ögonen. Den nebuliserade lösningen bör inhaleras med hjälp av ett munstycke. Om inte detta finns att tillgå och istället en nebulisatormask används, måste denna passa patienten. Att skydda ögonen är speciellt viktigt för patienter som löper ökad risk för glaukom.

Påverkan på njurar och urinvägar

Försiktighet bör iakttas hos patienter med samtidig urinflödesförträngning (t ex prostatahyperplasi eller blåshalsobstruktion), även om förekomsten av systemiska antikolinerga biverkningar är extremt osannolik vid denna administreringsväg.

Störningar i mag-tarmmotiliteten
Patienter med cystisk fibros kan vara mer benägna för störningar i den gastrointestinala motiliteten.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med hjärtsjukdom.

Om det är nödvändigt att använda högre doser än rekommenderat för att kontrollera symtom av bronkkonstriktion (eller bronkospasm) bör patientens behandlingsplan omvärderas.

Pediatrisk population
Se avsnitt 4.2.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av Ipraxa för kronisk användning med andra antikolinergika har inte studerats. Biverkningarna av andra antikolinergika kan förstärkas. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Ipraxa för kronisk användning med andra antikolinergika.

$Beta_2$-sympatomimetika och xantinderivat kan förstärka ipratropiumbromids bronkodilaterande effekt.

Risken för akut glaukom hos patienter med en historia av trångvinkelglaukom kan öka när nebuliserad ipratropiumbromid och $beta_2$-agonister administreras samtidigt (se avsnitt 4.4). Separat administrering eller att bära åtsittande glasögon kan minska denna risk.

Ipraxa kan administreras tillsammans med andra läkemedel som vanligtvis används för behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom, inklusive sympatomimetiska bronkodilatorer, metylxantiner, steroider och dinatriumkromoglikat.

Ipraxa och andra lösningar för nebulisator som innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid skall INTE användas tillsammans i samma nebulisator (se avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ipratropiumbromid hos gravida kvinnor.
Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, utveckling av embryo och foster, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).
Risken för människa är okänd. Därför ska Ipraxa endast användas om det är klart indicerat.

Amning
Det är okänt om ipratropiumbromid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Det är osannolikt att ipratropiumbromid skulle nå barnet i någon större omfattning vid inhalation av läkemedlet. Försiktighet bör dock iakttas vid administrering av Ipraxa till ammande mödrar.

Fertilitet
Det finns inga kliniska data på fertilitet för ipratropiumbromid. Prekliniska 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 skall patienterna informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, ackommodationsstörning,

mydriasis och dimsyn under behandling med Ipraxa. Därför uppmanas patienten till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Många av de listade biverkningar härrör från de antikolinerga egenskaperna hos ipratropiumbromid. Som med alla inhalationsterapier kan Ipraxa orsaka symptom på lokal irritation. Den rapporterade förekomsten av biverkningar baseras på data från kliniska studier och farmakovigilansdata efter marknadsintroduktion.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var yrsel, huvudvärk, irritation i halsen, hosta, muntorrhet, gastrointestinala motilitetsstörningar (förstoppning, diarré, kräkning) och illamående.

b) Biverkningar i tabellform
Biverkningar är listade i tabellen nedan efter MedDRA-systemets klassificering av organsystem och frekvenser. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, <1/10), mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100), sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	**Frekvens**	**Symtom**
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner, angioödem, anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn, ökat intraokulärt tryck, ögonsmärta, mydriasis, synstörningar (halo), trångvinkelglaukom, konjunktival hyperemi, kornealödem
	Sällsynta	Okulära ackommodationsstörningar
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer, supraventrikulär takykardi
	Sällsynta	Takykardi, förmaksflimmer
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Hosta, lokal irritation i halsen
	Mindre vanliga	Bronkospasmer inducerade vid inhalation, laryngospasm, farynxödem, halstorrhet
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet, gastrointestinala motilitetsstörningar, illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, obstipation, diarré, munödem, stomatit, smakförändringar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, klåda
	Sällsynta	Urtikaria
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention

<u>Rapportering av misstänkta biverkningar</u>

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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga specifika symtom har observerats efter en överdos. På grund av det breda terapeutiska fönstret och lokal administrering förväntas inga allvarliga antikolinerga symtom vid en möjlig administrering av en överdos ipratropiumbromid. Lindriga antikolinerga systemeffekter kan förekomma, som muntorrhet, ackommodationsstörningar och takykardi.

En svår överdosering karakteriseras av atropinlika förgiftningssymtom som takykardi, takypné, hög feber, och centrala effekter som rastlöshet, förvirring och hallucinationer. Dessa symtom bör behandlas symtomatiskt. Om andningen är otillräcklig är ventilation nödvändig. Användning av fysostigmin rekommenderas vanligtvis ej på grund av kardiotoxiska effekter och framkallande av kramper. Administrering är möjlig endast under förutsättning av EKG övervakning och möjlighet till ventilation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, antikolinergika, ATC-kod: R03BB01

Verkningsmekanism
Ipratropiumbromid är en kvartär ammoniumförening med antikolinerg (parasympatolytisk) effekt. I prekliniska studier förefaller det att hämma vagalt medierade reflexer genom att motverka effekten av acetylkolin, transmittorsubstansen som frigörs från vagusnerven. Antikolinergika förhindrar ökningen i intracellulär koncentration av Ca^{2+}, som orsakas av interaktion mellan acetylkolin och muskarina receptorer på bronkial glatt muskulatur. Ca^{2+} frisättningen medieras av det andra budbärarsystemet bestående av IP3 (inositoltrifosfat) och DAG (diacylglycerol).

Farmakodynamisk effekt
Dilatationen av bronkerna som inträder efter inhalation av ipratropiumbromid är huvudsakligen en lokal effekt och inte en systemeffekt.

Baserat på resultat från prekliniska och kliniska studier förefaller ipratropiumbromid inte ha någon effekt på slemhinnesekretion, mukociliär transport eller gasutbyte.

Kliniska studier
Den bronkdilaterande effekten av ipratropiumbromid vid behandling av akut bronkospasm i samband med astma har visats i studier på vuxna och barn > 6 år. I de flesta av dessa studier administrerades ipratropiumbromid samtidigt med en inhalerad beta-agonist.

Även om det endast finns begränsade data, har ipratropiumbromid visat sig ha en terapeutisk effekt vid behandling av bronkospasm i samband med viral bronkiolit och bronkopulmonell dysplasi hos små och mycket små barn.

I kontrollerade studier på 85-90 dagar hos patienter med bronkospasm associerad med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) inträffade signifikant förbättring av lungfunktionen inom 15 minuter, maximal effekt efter 1-2 timmar och effekten varade i 4-6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Den terapeutiska effekten 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 10-30 % av dosen lungorna. Den större delen av dosen sväljs och passerar kroppen via mag-tarmkanalen.
Den aktiva substansen absorberas mycket snabbt efter inhalation. Maximal plasmakoncentration uppnås 10-20 minuter efter inhalation.

Den totala systemiska biotillgängligheten av orala och inhalerade doser är estimerade till 2 % respektive 7-28 %. Den del av ipratropiumdosen som sväljs bidrar därför inte relevant till systemisk exponering.

Distribution
De kinetiska parametrarna för ipratropiumbromid har beräknats utifrån plasmakoncentrationer efter intravenös administrering. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration kan observeras. Distributionsvolymen (V_d) är 338 l (motsvarande ± 4,6 l/kg). Ipratropiumbromids proteinbindningsgrad är låg (mindre än 20 %). Prekliniska 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, den största delen förmodligen genom oxidation i levern. De kända metaboliterna som bildas genom hydrolys, dehydrering eller eliminering av hydroxi-metylgruppen i den funktionella tropiska syragruppen, visar ingen eller väldigt liten affinitet för muskarina receptorer och bedöms som verkningslösa.

Eliminering
Den terminala halveringstiden är cirka 1,6 timmar. Den aktiva substansens total clearance är 2,3 l/minut. Cirka 40 % är renal clearance (0,9 l/min). Efter inhalation av ipratropiumbromid-aerosol var kumulativ renal clearance av ipratropiumbromid under 24 timmar cirka 12 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga indikationer på säkerhetsrisker för människa har observerats hos försöksdjur. Detta baseras på data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter (administrering efter inhalation), genotoxicitet och karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ipraxa ska INTE blandas med andra lösningar avsedda för nebulisering som innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. En fällning kan bildas.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen (ytterkartongen). Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd för kyla. Får ej frysas.

Ampullens innehåll ska användas direkt efter brytandet av ampullen. Använd aldrig en ampull som redan är bruten eller om den innehåller missfärgad eller grumlig lösning. Delvis använda, brutna eller skadade ampuller ska slängas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml:
Transparenta LDPE ampuller med avrivbar topp, innehållande 1 ml lösning för nebulisator. Remsor med 5 ampuller är förpackade i en folieförpackning som sedan förpackas i en kartong. Varje kartong innehåller 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ipraxa 500 mikrogram/2 ml:
Transparenta LDPE ampuller med avrivbar topp, innehållande 2 ml lösning för nebulisator. Remsor med 5 ampuller är förpackade i en folieförpackning som sedan förpackas i en kartong. Varje kartong innehåller 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

När inhalationen har avslutats ska eventuell kvarvarande lösning för nebulisering i nebulisatorn slängas och utrustningen ska rengöras enligt tillverkarens bruksanvisning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mikrogram/1 ml: 26147
500 mikrogram/2 ml: 26148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 oktober 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 21 januari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-22