

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atrovent 0,125 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
Atrovent 0,25 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
Atrovent 0,5 mg/ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ipratropiumbromid 0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml og 0,5 mg/ml

En endosebeholder inneholder 0,25 mg resp. 0,5 mg ipratropiumbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning.

Klar, fargeløs, isoton vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atrovent er indisert til voksne og barn ved bronkialobstruksjon ved f.eks. kronisk obstruktiv bronkitt og bronkialastma.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen tilpasses individuelt, og pasienten bør ha medisinsk tilsyn under behandlingen. Det rådes til ikke å overskride anbefalt dosering verken ved akutt- eller vedlikeholdsbehandling.

Hvis den terapeutiske dosen ikke gir signifikant bedring eller pasientens tilstand forverres bør man søke medisinsk råd for å bestemme en ny behandlingsplan. Pasienten bør informeres om at lege må kontaktes umiddelbart ved akutt eller rask forverring av dyspné.

Følgende dosering anbefales:

Voksne: 0,25 - 0,5 mg 3 - 4 ganger daglig.

Barn: 0,25 mg ipratropiumbromid 3 - 4 ganger daglig.

Døgndoser over 1 mg til barn under 12 år eller 2 mg til voksne og barn over 12 år bør kun gis under nøye medisinsk overvåking.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om bruk og håndtering, se pkt. 6.6.

Atrovent inhalasjonsvæske er beregnet til inhalasjon via nebulisator eller respirator.

Inhalasjonsvæsken er isoton og kan brukes ufortynnet eller fortynnes med fysiologisk saltvann.

Endosebeholderne à 1 ml fortynnes med fysiologisk saltvann til et endelig volum på 2-4 ml eller anvendes i kombinasjon med en beta-2-agonist.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, atropin eller nær beslektede substanser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det kan oppstå umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner etter administrering av Atrovent. Dette vises som tilfeller av utslett, urtikaria, angioødem, ødem i orofarynks, bronkospasme og anafylaksi.

Paradoksall bronkospasme

Som andre legemidler til inhalasjon kan Atrovent forårsake paradoksall bronkospasme som kan være livstruende. Dersom paradoksall bronkospasme skulle oppstå, skal behandling med Atrovent avsluttes umiddelbart og erstattes med alternativ behandling.

Øyekomplikasjoner – antikolinerg effekt

Brukes med forsiktighet hos pasienter som er predisponert for trangvinkelglaukom. I enkelte tilfeller er øyebeviser (f.eks. mydriasis, økt intraokulært trykk, trangvinkelglaukom og øyesmerter) rapportert hos pasienter som har fått Atrovent inhalasjonsvæske alene eller i kombinasjon med adrenerg beta-2-agonist i øynene. Smerte eller ubehag fra øynene, tåkesyn, halo eller fargefenomen, sammen med røde øyne som følge av hevelse i konjunktiva eller kornea, kan være tegn på trangvinkelglaukom. Ved slike symptomer bør behandling med et miotikum innledes og øyespesialist kontaktes umiddelbart.

Pasienten må instrueres i riktig bruk av inhalasjonsvæsken og advares mot å la væsken komme i øynene. Løsningen bør inhaleres ved hjelp av et munnstykke. Hvis dette ikke finnes og en nebulisatormaske brukes i stedet, må masken passe pasienten. Pasienter som er disponert for glaukom bør beskytte øynene. Hvis Atrovent kommer i øynene, bør øynene skylles med rennende vann.

Effekter på nyre og urinveier

Brukes med forsiktighet hos pasienter som har eksisterende obstruksjon av urinveiene (f.eks. prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon).

Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser

Pasienter med cystisk fibrose kan ha økt risiko for gastrointestinale motilitetsforstyrrelser ved behandling med ipratropiumbromid.

Pasienter bør oppfordres til å kontakte lege når det ikke oppnås ønsket effekt. Ved akutt forverring av lungefunksjonen må lege kontaktes umiddelbart.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kronisk bruk av Atrovent sammen med andre antikolinerge legemidler har ikke vært undersøkt og anbefales derfor ikke.

Beta-adrenerge preparater og xantinderivater kan forsterke den bronkodilaterende effekten. Det er rapportert tilfeller av glaukom etter samtidig inhalasjon av ipratropiumbromid og salbutamol inhalasjonsvæske.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksisitet. Slike resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Preparatet bør ikke brukes ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om ipratropiumbromid går over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket ved bruk av inhalasjonsvæske. Forsiktighet bør imidlertid utvises når Atrovent gis til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende effekt på fertilitet. Dyrestudier med ipratropiumbromid har ikke vist effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Pasientene må imidlertid gjøres oppmerksomme på at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet, akkomodasjonsforstyrrelser, mydriasis og uklart syn under behandlingen med Atrovent. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever bivirkningene over må de unngå potensielt farlige gjøremål som kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mange av de oppførte bivirkningene kan skyldes Atrovents antikolinerge egenskaper. Som ved all inhalasjonsbehandling kan man med Atrovent få symptomer på lokal irritasjon. Bivirkninger har blitt identifisert i data fra kliniske studier og bivirkningsovervåkning ved bruk etter markedsføring av legemidlet.

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier var hodepine, irritasjon i halsen, hoste, munntørrehet, forstyrrelser i gastrointestinal motilitet, kvalme og svimmelhet.

Liste over bivirkninger i tabellform:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Uklart syn, mydriasis, økt intraokulært trykk, glaukom, øyesmerter, ser fargeringer rundt lys (halo vision), konjunktival hyperemi, hornhinneødem
	Sjeldne	Akkomodasjonsforstyrrelser
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, supraventrikulær takykardi
	Sjeldne	Økt hjerterefrekvens, atrieflimmer
Sykdommer i	Vanlige	Hoste, halsirritasjon

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Bronkospasme, paradoksal bronkospasme, laryngospasme, farynksødem, tørr hals
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Munntørhet, kvalme, forstyrrelser i gastrointestinal motilitet
	Mindre vanlige	Diaré, forstoppelse, oppkast, stomatitt, ødem i munnen
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hudutslett, pruritus, angioødem,
	Sjeldne	Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke overdoseringssymptomer er sett. Med tanke på det brede terapeutiske intervallet og den lokale administrasjonen av Atrovent forventes ingen alvorlige antikolinerge symptomer. Mindre systemiske effekter av antikolinerg natur som munntørhet, akkomodasjonsforstyrrelser og takykardi kan forekomme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikolinerg bronkodilatator, ATC-kode: R03B B01.

Atrovent (ipratropiumbromid) er en kvartær ammoniumforbindelse med antikolinerge (parasympatolytiske) egenskaper.

Virkningsmekanisme

I prekliniske studier synes ipratropiumbromid å hemme vagus-medierte reflekser ved å motvirke virkningen av acetylkinolin, som er en transmitter som frigis fra vagusnerven. Antikolinergika hindrer økning av intracellulært Ca^{++} som er forårsaket av acetylkolins virkning på de muskarine reseptorene i bronkiens glatte muskulatur. Frigivelse av Ca^{++} medieres av et sekundært budbringersystem bestående av IP3 (inositoltrifosfat) og DAG (diacylglycerol).

Farmakodynamiske effekter

Bronkodilasjonen etter inhalasjon av Atrovent (ipratropiumbromid) er primært lokal og spesifikk for lungene, og ikke av systemisk karakter.

Prekliniske og kliniske data tyder på at Atrovent (ipratropiumbromid) ikke påvirker sekretproduksjonen i luftveiene, den mukociliære transporten, eller gassutvekslingen.

Den bronkodilaterende effekten av Atrovent i behandling av akutt bronkospasme assosiert med astma, er vist i studier med voksne og barn over 6 år. I de fleste av disse studiene ble Atrovent gitt i kombinasjon med en inhalert betaagonist.

Enkelte studier kan tyde på at Atrovent har en terapeutisk effekt i behandlingen av bronkospasme assosiert med viral bronkitt og bronkopulmonal dysplasi hos spedbarn og svært små barn. Dataene er svært begrensede, og det kan derfor ikke trekkes noen sikker konklusjon vedrørende den kliniske betydningen av disse funnene.

I kontrollerte studier over 85-90 dager hos pasienter med bronkospasme assosiert med kronisk obstruktiv lungesykdom (kronisk bronkitt og emfysem) ble det vist betydelig forbedring i lungefunksjonen i løpet av 15 minutter og maksimal effekt etter ca. 1-2 timer med varighet opp til 4-6 timer.

Kan anvendes i kombinasjon med adrenerge midler. Resultatet blir kraftigere og mer langvarig bronkodilatasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atrovent utøver sin terapeutiske effekt lokalt i luftveiene. Tidskurvene for bronkodilatasjon og farmakokinetikk løper derfor ikke parallelt.

Etter inhalasjon blir normalt 10-30 % av dosen deponert i luftveiene, avhengig av formulering og inhalasjonsteknikk. Hoveddelen av dosen svelges og passerer gastrointestinaltrakten.

Andelen av dosen som deponeres i lungene når blodsirkulasjonen raskt (i løpet av noen minutter).

Kumulativ renal ekskresjon (0-24 timer) av modersubstansen er ca. 46 % av intravenøst administrert dose, under 1 % av en oral dose og ca 3 til 13 % av en inhalert dose. Basert på disse dataene er total systemisk biotilgjengelighet etter oral administrering og inhalasjon av ipratropiumbromid beregnet til henholdsvis 2 % og 7 til 28 %.

Basert på dette gir andelen svelget dose av ipratropiumbromid ikke relevant tilskudd til systemisk eksponering.

Distribusjon

De farmakokinetiske parametrene som beskriver tilgjengeligheten av ipratropium er beregnet på bakgrunn av plasmakonsentrasjoner etter intravenøs tilførsel. Det er observert en rask bifasisk nedgang i plasmakonsentrasjonene.

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Legemidlet bindes i meget liten grad til plasmaproteiner (mindre enn 20 %). Det kvartære ipratropiumaminet passerer ikke blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon

Etter intravenøs administrering metaboliseres ca. 60 % av en dose, størstedelen antagelig i leveren ved oksidering. *In vitro* studier antyder at de kjente metabolittene har minimal eller ingen antimuskarin aktivitet.

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 1,6 timer.

Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min og en renal clearance på 0,9 l/min.

I en studie på fordelingen av utskillelsen stod kumulativ renal utskillelse (6 dager) av radioaktivt merket ipratropiumbromid (inkludert modersubstansen og alle metabolitter) for 72,1 % etter intravenøs administrering, 9,3 % etter oral administrering og 3,2 % etter inhalasjon. Total radioaktivitet utskilt via feces var 6,3 % etter intravenøs administrering, 88,5 % etter oral dosering og 69,4 % etter inhalasjon. Ved intravenøs administrering foregikk hovedutskillelsen av radioaktivt merket dose via nyrene. Halveringstiden for radioaktivt merket ipratropiumbromid (modersubstans og metabolitter) var 3,6 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkel og gjentatt dose toksisitet, gentoksisitet, karsinogenese og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid 8,5 mg/ml, saltsyre til pH 3,4, renset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med dinatriumkromoglikat inhalasjonsvæske som inneholder benzalkoniumklorid da utfelling kan forekomme.

6.3 Holdbarhet

2 år i salgsemballasjen

Åpnet endosebeholder skal brukes umiddelbart etter anbrudd og deretter kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Endosebeholdere à 1 ml: 0,25 mg/ml og 0,5 mg/ml: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen.

Endosebeholdere à 2 ml: 0,125 mg/ml og 0,25 mg/ml: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholdere av polyetylen (LDPE) som eventuelt fylles 10 og 10 i folieposer av aluminium. Ytterpakning av kartong.

0,125 mg/ml: 60 x 2 ml eller 6 x 10 x 2 ml.

0,25 mg/ml: 60 x 1 ml eller 6 x 10 x 1 ml, 60 x 2 ml eller 6 x 10 x 2 ml.

0,5 mg/ml: 60 x 1 ml eller 6 x 10 x 1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Les bruksanvisningen nøye for å sikre korrekt administrering.

Inhalasjonsvæsken er beregnet til inhalasjon gjennom nebulisator og skal ikke tas peroralt eller administreres parenteralt.

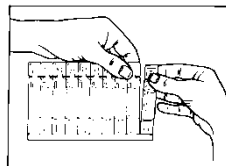
Inhalasjonsvæsken kan anvendes ufortynnet eller fortynnes med fysiologisk saltvann til ønsket volum. Endosebeholderen på 1 ml fortynnes med fysiologisk saltvann opp til et ferdig volum på 2-4 ml eller anvendes i kombinasjon med en beta-2-agonist.

Atrovent inhalasjonsvæske kan administreres ved bruk av flere kommersielt tilgjengelige nebulisatorer. Der det finnes oksygen fra veggen, gis inhalasjonen best ved en flythastighet på 6-8 liter per minutt.

Atrovent inhalasjonsvæske i endosebeholdere skal ikke gis samtidig i samme nebulisator som dinatriumkromoglikat inhalasjonsvæske.

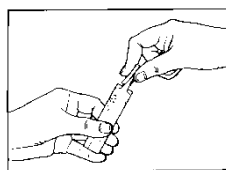
1. Forbered nebulisatoren for fylling i henhold til instruksjonene gitt av produsenten eller lege.

2. Riv av en beholder fra remsen.



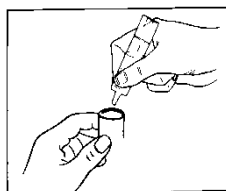
(fig. 1)

3. Åpne beholderen ved å forsiktig vri av toppen.



(fig. 2)

4. Klem innholdet i beholderen ned i nebulisatorens beholder.



(fig. 3)

5. Fortynn med fysiologisk saltvann til et samlet volum på 2-4 ml
6. Sett sammen nebulisatoren i henhold til anvisningene.
7. Etter bruk kastes evt. rest av oppløsningen, og nebulisatoren rengjøres i henhold til produsentens instruksjoner.

Endosebeholderne inneholder ikke konserveringsmiddel. Det er derfor viktig at innholdet brukes raskt etter åpning og at en ny beholder tas i bruk for hver administrering slik at man unngår mikrobiell kontaminasjon. Delvis brukte, åpne eller skadede endosebeholdere skal kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Postfach 200/ Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,125 mg/ml: 8153
0,25 mg/ml: 6713
0,5 mg/ml: 98-1432

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

0,125 mg/ml:	29.11.1995/26.08.2008
0,25 mg/ml:	20.04.1982/26.08.2008
0,5 mg/ml:	11.02.1999/26.08.2008

10. OPPDATERINGSDATO

06.09.2024