

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
Ipraxa 500 mikrogram/2 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml

Hver 1 ml ampulle inneholder 261 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat tilsvarende 250 mikrogram vannfri ipratropiumbromid.

Ipraxa 500 mikrogram/2 ml

Hver 2 ml ampulle inneholder 522 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat tilsvarende 500 mikrogram vannfri ipratropiumbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning med pH 3,0-4,0 og en osmolalitet på 245-299 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ipratropiumbromid er indisert for behandling av reversibel bronkospasme i forbindelse med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

Ipratropiumbromid er indisert for behandling av reversibel luftveisobstruksjon ved astma sammen med selektive beta₂-agonister til inhalasjon.

Ipratropiumbromid er indisert til voksne, ungdom og barn i alderen 0-12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til inhalasjonsbruk via nebulisator.

Dosering

Ipraxa 250-500 mikrogram bør brukes hvis den optimale dosen tilsvarer hele innholdet av en 1 eller 2 ml ampulle.

Dosen bør tilpasses behovet til hver enkelt pasient. Til barn under 12 år, skal kun Ipraxa 1 ml brukes. Følgende dosering anbefales:

Voksne (inkl. eldre) og ungdom

250 – 500 mikrogram (f.eks. 1 ampulle med 250 mikrogram i 1 ml eller 1 ampulle med 500 mikrogram i 2 ml) 3-4 ganger daglig.

Til behandling av akutt bronkospasme anbefales 500 mikrogram.

Gjentatt dosering kan anvendes inntil pasienten er stabil. Doseringsintervallet bør fastsettes av lege.

Det er ikke tilrådelig å overskride anbefalt dosering, verken som akutt- eller vedlikeholdsbehandling. Døgndoser på over 2 mg hos voksne og ungdom skal kun gis under tilsyn av lege.

Pediatrisk populasjon

Astma

Barn 6 - 12 år

250 mikrogram (dvs. 1 ampulle med 250 mikrogram i 1 ml) inntil maksimal døgndose på totalt 1 mg (4 ampuller).

Doseringsintervallet bør fastsettes av lege.

Barn 0 - 5 år (kun til behandling av akutt astma)

Siden det er begrenset informasjon vedrørende bruk av dette legemidlet til barn, bør følgende dosering gis under tilsyn av lege:

125 – 250 mikrogram (dvs. 1/2-1 ampulle med 250 mikrogram i 1 ml) inntil maksimal døgndose på totalt 1 mg (4 ampuller).

Ipratropiumbromid bør ikke gis oftere enn hver 6. time til barn under 5 år.

Gjentatt dosering kan anvendes inntil pasienten er stabil ved akutt bronkospasme.

Hvis tilstanden ikke bedres betraktelig etter behandling eller om pasientens tilstand forverres, skal lege kontaktes. I tilfelle av akutt eller raskt tiltagende dyspné (pustevansker), skal lege oppsøkes umiddelbart.

Administrasjonsmåte

Endosebeholderne er kun til inhalasjon ved bruk av nebulisator og må ikke tas oralt eller administreres parenteralt.

Ipraxa kan gis ved å bruke jetnebulisator, ultralydnebulisator eller nebulisatorapparater med kompressor (den optimale flow er 6-8 liter/min). Nebulisatorsystemer kan variere med hensyn på den leverte dosen.

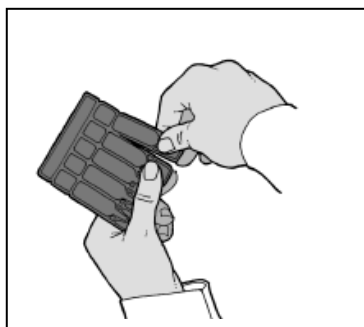
Begge styrkene av Ipraxa kan inhaleres både ufortynnet og fortynnet med fysiologiske saltoppløsninger. Mengden fysiologisk saltoppløsning avhenger i begge tilfellene av nebulisatorapparatet som brukes.

Hvis mengden som trengs til en enkeltdose tilsvarer mengden i en av de to styrkene av Ipraxa, kan innholdet i hele ampullen av den relevante styrken inhaleres. Fremgangsmåte er som følger:

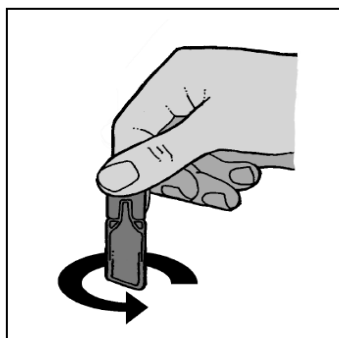
1. Gjør nebulisatoren klar til bruk i overensstemmelse med bruksanvisningen.
2. Fjern en ampulle fra remsen som vist på figur 1.
3. Plastikkampullen åpnes ved å vri av toppen som vist på figur 2.
4. Fyll reservoaret i nebulisatoren som vist på figur 3.
5. Avhengig av apparatet, tilsett fysiologisk saltoppløsning hvis nødvendig.
6. Sett nebulisatoren sammen igjen i overensstemmelse med bruksanvisningen. Behandlingsvarighet for inhalasjon av en hel dose er vanligvis mellom 5 og 15 minutter.
7. Rester av væske i reservoaret kastes etter bruk og nebulisatoren rengjøres i overensstemmelse med bruksanvisningen.

Siden enkeltdosene ikke inneholder konserveringsmidler, er det viktig at innholdet brukes umiddelbart etter åpning og at en nyåpnet ampulle brukes ved hver administrasjon for å unngå mikrobiologisk forurensning. Før administrasjon bør produktet inspiseres visuelt for mulig misfarging eller grums.

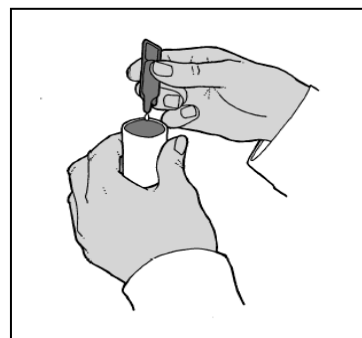
Hvis dette har oppstått skal produktet kastes (se pkt. 6.4). Åpnede eller skadde enkeltdoseenheter skal også kastes (se pkt. 6.6).



Figur 1



Figur 2



Figur 3

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor atropin, atropinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Det er sett umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner etter bruk av Ipraxa. Dette viste seg som sjeldne tilfeller av urtikaria, angioødem, utslett, bronkospasme, ødem i orofarynx og anafylaksi.

Paradoksall bronkospasme

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

Øyekomplikasjoner

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som er predisponerte for trangvinkelglaukom, selv om det er svært usannsynlig at systemiske antikolinerge bivirkninger oppstår med denne administrasjonsveien. Det har vært sjeldne rapporter om øyekomplikasjoner (slik som mydriasis, en økning i intraokulært trykk, trangvinkelglaukom og øyesmerter) når forstøvet ipratropiumbromid, alene eller i kombinasjon med beta₂-sympatomimetika, har kommet i kontakt med øynene.

Smerte i øynene eller smertefulle øyne, tåkesyn, fargede ringer eller gjenspeilinger kombinert med røde øyne forårsaket av konjunktivitt eller hornhinneakkumulasjon kan indikere akutt trangvinkelglaukom. Hvis slike symptomer oppstår alene eller sammen, bør behandling med øyedråper som innsnevrer pupillene igangsettes og en spesialist bør oppsøkes umiddelbart.

Pasienter bør som følge av dette få klare instruksjoner om riktig bruk av Ipraxa.

Forsiktighet må utvises for å forhindre at inhalasjonsvæsken eller sprayen kommer i kontakt med øynene. Det er anbefalt å gi inhalasjonsvæsken ved å bruke et munnstykke. Hvis sistnevnte ikke er tilgjengelig, kan en nebulisatormaske brukes. Denne bør tilpasses riktig. Pasienter med særlig stor risiko for glaukom bør rådes til å beskytte øynene.

Effekter på nyre og urinveier

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som har eksisterende obstruksjon av urinveiene (f.eks. prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon), selv om det er svært usannsynlig at systemiske antikolinerge bivirkninger oppstår med denne administrasjonsveien.

Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser

Det er mulig at pasienter med cystisk fibrose vil være mer mottakelig for forstyrrelser i gastrointestinal motilitet.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesykdom.

Dersom det er nødvendig å bruke høyere doser enn anbefalt for å kontrollere symptomer på bronkokonstriksjon (eller bronkospasmer) bør pasientens behandlingsplan vurderes.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 4.2.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Langvarig bruk av Ipraxa sammen med andre antikolinerge legemidler er ikke undersøkt. Bivirkninger av andre antikolinergika kan bli forsterket.

Av den grunn anbefales ikke langvarig bruk av Ipraxa samtidig med andre antikolinerge legemidler.

Beta₂-sympatomimetika og xantinderivater kan øke den bronkodilaterende effekten av ipratropiumbromid.

Risikoen for akutt glaukom hos pasienter med trangvinkelglaukom i anamnesen kan være økt når ipratropiumbromid og beta₂-agonister administreres sammen via nebulisator (se pkt. 4.4). Risikoen kan reduseres ved å administrere preparatene hver for seg eller ved å ha på seg tettsittende briller.

Ipraxa kan brukes sammen med andre vanlige legemidler til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom, inkludert sympatomimetiske bronkodilatorer, metylxantiner, steroider og dinatriumkromoglikat.

Ipraxa og andre nebulisatoroppløsninger som inneholder konserveringsmidlet benzalkonklorid skal IKKE brukes i samme nebulisator (se pkt. 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ipratropiumbromid hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt 5.3).

Mulig risiko hos mennesker er ukjent. Ipraxa skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke klart indisert.

Amming

Det er ukjent om ipratropiumbromid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er usannsynlig at ipratropiumbromid vil kunne nå frem til barnet i betydelig grad, spesielt når det administreres som inhalasjon. Det skal likevel utvises forsiktighet når Ipraxa administreres til ammende kvinner.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende effekt på fertilitet.

Prekliniske studier med ipratropiumbromid viste ingen påvirkning av fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner. Pasientene skal imidlertid gjøres oppmerksomme på at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet, akkommodasjonsforstyrrelser, mydriasis og uklart syn under behandling med Ipraxa. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mange av de oppførte bivirkningene kan skyldes ipratropiumbromids antikolinerge egenskaper. Som ved all inhalasjonsbehandling kan Ipraxa forårsake symptomer på lokal irritasjon. Den rapporterte forekomsten av bivirkninger er basert på data fra kliniske studier og bivirkningsovervåkning etter markedsføring av legemidlet.

De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier var svimmelhet, hodepine, irritasjon i halsen, hoste, munntørrehet, forstyrrelser i gastrointestinal motilitet (obstipasjon, diaré, oppkast) og kvalme.

b) Bivirkningstabell

Basert på MedDRA-database for organklasser og frekvenser er uønskede hendelser listet i tabellen under. Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Symptom
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Allergiske reaksjoner, angioødem, anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn, økt intraokulært trykk, øyesmerte, mydriasis, ser fargeringer rundt lys (halo vision), trangvinkelglaukom, konjunktival hyperemi, korneal ødem
	Sjeldne	Okulære akkomodasjonsforstyrrelser
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, supraventrikulær takykardi
	Sjeldne	Takykardi, atrial fibrillasjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Mindre vanlige	Hoste, lokal irritasjon i halsen Inhalasjonsindusert bronkospasme, laryngospasme, faryngal ødem, tørr i halsen
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Munntørhet, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, kvalme Oppkast, forstoppelse, diaré, ødem i munnen, stomatitt, smaksforstyrrelser
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Utslett, kløe 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer er rapportert etter en overdosering. I lys av det brede terapeutiske området og lokal administrasjon, forventes ingen alvorlige antikolinerge symptomer etter en mulig overdosering av ipratropiumbromid. Det kan oppstå svake, systemiske antikolinerge effekter, for eksempel munntørhet, akkomodasjonsforstyrrelser i øyne og takykardi.

En alvorlig overdosering karakteriseres ved symptomer på forgiftning som ligner de til atropin, for eksempel takykardi, takypné, høy feber og CNS-effekter som rastløshet, forvirring og hallusinasjoner. Slike symptomer kan behandles symptomatisk. Ventilering er nødvendig hvis respirasjonen er utilfredsstillende. Bruk av fysostigmin anbefales ikke på grunn av kardiotoxiske effekter og mulig fremkallelse av krampes. Administrasjon er kun egnet ved muligheter for EKG-overvåking og ventilasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, til inhalasjon – antikolinergika, ATC-kode: R03B B01

Virkningsmekanisme

Ipratropiumbromid er en kvartær ammoniumforbindelse med antikolinerge (parasymptolytiske) egenskaper. 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 muskarinerge reseptorene i bronkiens glattmuskulatur. Frigivelse av Ca^{++} medieres av et sekundært budbringersystem bestående av IP3 (inositoltrifosfat) og DAG (diacylglycerol).

Farmakodynamiske effekter

Bronkodilatasjonen som oppstår etter inhalasjon av ipratropiumbromid, er hovedsakelig en lokal effekt og ikke en systemisk effekt.

Resultater fra prekliniske og kliniske studier tyder ikke på at ipratropiumbromid har effekt på mukosasekresjon, mukociliær clearance eller gassutveksling.

Kliniske studier

Den bronkodilaterende effekten av ipratropiumbromid 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 ipratropiumbromid gitt i kombinasjon med en inhalert beta-agonist.

Selv om tilgjengelige data er begrenset, er ipratropiumbromid vist å ha terapeutisk effekt i behandling av bronkospasme assosiert med viral bronkiolitt og bronkopulmonal dysplasi hos unge og svært unge barn.

I kontrollerte studier på 85-90 dager hos pasienter med bronkospasme assosiert med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) ble det sett betydelig forbedring i lungefunksjonen i løpet av 15 minutter, med maksimal effekt etter ca. 1-2 timer og med en varighet på 4-6 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den terapeutiske effekten oppstår som følge av en lokal virkning i luftveiene. Tidskurvene for bronkodilatasjon og systemisk farmakokinetikk er ikke parallelle.

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

Etter oral inhalasjon absorberes virkestoffet svært raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 10-20 minutter etter inhalasjon.

Den totale systemiske biotilgjengeligheten av orale doser og oralt inhalerte doser er estimert å være henholdsvis 2 % og 7-28 %. Den delen av ipratropium-dosen som svelges bidrar derfor ikke til systemisk eksponering i relevant grad.

Distribusjon

De farmakokinetiske parametrene for virkestoffet er beregnet på bakgrunn av plasmakonsentrasjoner etter intravenøs tilførsel. Plasmakonsentrasjonene av ipratropiumbromid viste rask nedgang og et bifasisk forløp. Distribusjonsvolumet er 338 l (tilsvarer $\pm 4,6$ l/kg). Ipratropium bindes i meget liten grad til plasmaproteiner (< 20 %). Prekliniske data viser at det kvartære ipratropium-aminet ikke krysser placenta eller blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon

Etter intravenøs administrering metaboliseres ca. 60 % av en dose, hvorav størstedelen antagelig ved oksidering i leveren.

De kjente metabolittene, som dannes ved hydrolyse, dehydratisering eller eliminasjon av hydroksymetylgruppen i den funksjonelle tropinsyre-gruppen, viser svært liten eller ingen affinitet til den muskarinerge reseptoren og må ansees å være inaktive.

Eliminasjon

Halveringstid for den terminale eliminasjonsfasen er ca. 1,6 timer. Total clearance av virkestoffet er 2,3 l/minutt. Omtrent 40 % av clearance er renal (0,9 l/minutt). Etter inhalasjon av ipratropiumbromid aerosol var den kumulative renale clearance av ipratropiumbromid i løpet av 24 timer ca. 12 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I laboratoriedyr er det ikke funnet indikasjoner på sikkerhetsrisiko for mennesker. Dette er basert på data fra studier av sikkerhetsfarmakologi og data fra toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonsstudier (administrasjon etter inhalasjon), gentoksitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Saltsyre for pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ipraxa skal ikke blandes med andre inhalasjonsvæsker til nebulisator som inneholder konserveringsmidlet benzalkonklorid. Bunnfall kan dannes.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Bruk innholdet i en ampulle umiddelbart etter åpning. Bruk aldri en ampulle som allerede er åpnet, eller hvis den inneholder en misfarget eller grumsete oppløsning. Kast enhver delvis benyttet, åpnet eller skadet ampulle.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ipraxa 250 mikrogram/1 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

Transparente LDPE-ampuller med topp til å vri av og som hver inneholder 1 ml oppløsning. Remser på 5 ampuller er pakket i folieposer som deretter er pakket i bokser. Ipraxa 250 mikrogram/1 ml er tilgjengelig i bokser som inneholder 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ipraxa 500 mikrogram/2 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

Transparente LDPE-ampuller med topp til å vri av og som hver inneholder 2 ml oppløsning. Remser på 5 ampuller er pakket i folieposer som deretter er pakket i bokser. Ipraxa 500 mikrogram/2 ml er tilgjengelig i bokser som inneholder 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 ampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Etter avsluttet inhalasjon skal rester av inhalasjonsvæske som er igjen i nebulisatoren kastes og nebulisatoren rengjøres i overensstemmelse med bruksanvisningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mikrogram/1 ml: 07-5281
500 mikrogram/2 ml: 07-5282

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.07.2008
Dato for siste fornyelse: 21.01.2013

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2024