

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atrovent 20 mikrog/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ipratropiumbromidmonohydrat 21 mikrog/dose tilsvarende vannfri ipratropiumbromid 20 mikrog/dose.

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol, vannfri 8,4 mg.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atrovent er indisert til voksne og barn over 6 år 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 og barn over 6 år:

2 inhalasjoner 3-4 ganger daglig. Det bør gå 5 minutter mellom den første og andre inhalasjonen, slik at bronkiene i mellomtiden skal kunne dilateres. Ved behov kan inhalasjonene gjentas, dog tidligst etter 2 timer. Den totale døgndosen bør ikke overskride 12 inhalasjoner.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med behandling av barn og slik behandling bør derfor skje under kontroll av lege.

Administrasjonsmåte

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

Behandlingskontroll: Pasientens inhalasjonsteknikk bør kontrolleres regelmessig.

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 orofarynx, bronkospasme og anafylaksi.

Paradoksal bronkospasme

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

Øyekomplikasjoner

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 inhalasjonsaerosol 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 Atrovent. Det må utvises forsiktighet for ikke å få aerosolen i øynene. Hvis Atrovent kommer i øynene, bør øynene skylles med rennende vann. Siden aerosoldosen tas via munnstykket og kontrolleres manuelt, er det begrenset risiko for å få aerosolen i øynene.

Effekter på nyre og urinveier

Brukes med forsiktighet hos pasienter som har eksisterende obstruksjon av urinveiene (f.eks. prostatahypertrofi 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.

Dette legemidlet inneholder 8,4 mg alkohol (etanol) i hver inhalasjon.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksisitet. Slike resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane foster. 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 inhalasjonsaerosol. 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 $< 1/1000$).

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av Atrovent i kliniske studier og etter markedsføring.

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 respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, halsirritasjon
	Mindre vanlige	Bronkospasme, paradoksalt bronkospasme, laryngospasme, farynksødem, tørr hals
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Munntørrehet, kvalme, forstyrrelser i gastrointestinal motilitet

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
	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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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 munntørrehet, 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.

I kontrollerte 90 dagers studier 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.

I kontrollerte studier over 84-90 dager hos pasienter med bronkospasme assosiert med astma ble det vist en betydelig forbedring i lungefunksjonen (FEV₁ økninger på 15 %) hos 51 % av pasientene.

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

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 reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

1,1,1,2-tetrafluoretan (HFA 134a), etanol vannfri, vann rensset, sitronsyre vannfri, nitrogen (inaktiv gass).

Freonfri drivgass.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke utsettes for direkte sollys og varme.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aerosolboks av rustfritt stål med doseringsventil som avgir en konstant dose på 50 mikrol.

En trykkbeholder inneholder 200 doser.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning

Les bruksanvisningen nøye for å sikre korrekt administrering.

Før inhalatoren tas i bruk første gang, eller hvis det er mer enn 3 dager siden den ble brukt sist, må den klargjøres ved at man løser 2 doser ut i luften.

1. Ta av beskyttelseshetten.
2. Pust ut så godt som mulig.
3. La leppene slutte fast om munnstykket. Beholderen holdes loddrett som på bildet (fig.1.).
4. Press deretter beholderen ned med pekefingeren samtidig som du trekker pusten så dypt som mulig.
5. Hold pusten et par sekunder. Ta munnstykket vekk fra munnen og pust langsomt ut.
6. Sett beskyttelseshetten på igjen etter bruk.



Fig. 1

Beholderen er ikke gjennomsiktig og man kan derfor ikke se når den er tom. Inhalatoren inneholder 200 doser. Når det angitte antallet doser er brukt (vanligvis etter 3 uker ved anbefalt bruk), vil det fortsatt være igjen noe væske i beholderen. Inhalatoren skal likevel erstattes av en ny, slik at du kan være sikker på at du får riktig mengde legemiddel i hver inhalasjon.

Rengjør munnstykket minst én gang i uken.

Det er viktig å holde munnstykket rent for å sikre at medisin ikke samles opp og blokkerer inhalatoren.

Ta først av beskyttelseshetten og fjern beholderen fra munnstykket. Skyll med varmt vann gjennom munnstykket til det ikke lenger er noe synlig medisin og/eller skitt.

Rist av munnstykket etter rengjøringen og la det lufttørke **uten** bruk av varme. Så snart munnstykket er tørt settes beholderen og beskyttelseshetten på igjen.

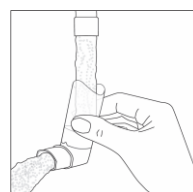


Fig. 2

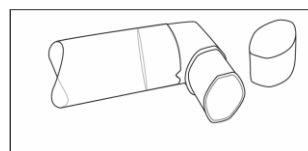


Fig. 3

ADVARSEL:

Munnstykket i plast er utformet for å gi riktig dose ipratropium. Det er kun beregnet til Atrovent inhalasjonsaerosol og skal ikke anvendes til andre produkter. Munnstykker fra andre produkter skal heller ikke anvendes til Atrovent.

Beholderen står under trykk og må ikke utsettes for slag eller temperaturer over 50 °C.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6443

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

2003-08-26/2008-08-26

10. OPPDATERINGSDATO

13.01.2021