

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rinivent 21 mikrog/annos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidi 21 mikrog/annos.

Rinivent 21 mikrog/annos nenäsumute on pakattu pumppupulloon, josta jokaisella painalluksella vapautuu 70 mikrolitraa liuosta, jonka vahvuus on 0,3 mg/ml.

Vaikuttava aine on valmisteessa monohydraattina.

#### **Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:**

Yksi annos sisältää 17,5 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia (kts kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos, jonka pH on 4,0 - 5,0.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Allergisen ja ei-allergisen riniitin symptomaattinen hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Tavallinen annos aikuisille on 2 suihketta kumpaankin sieraimen 2 - 3 kertaa päivässä.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Rinivent -nenäsumutetta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Rinivent nenäsumutetta potilaille, jotka sairastavat ahdaskulmaglaukoomaa tai potilaille, joiden virtsantulo on vaikeutunut esimerkiksi prostatahyperplasian tai virtsateiden ahtauman vuoksi.

Kystistä fibroosia sairastavat henkilöt saattavat olla alttiimpia saamaan ruoansulatuskanavan toimintahäiriöitä.

Välittömiä yliherkkyysoireita saattaa esiintyä; urtikariaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmeja, suunielun turvotusta ja anafylaksiaa on raportoitu harvoin.

### **Apuaine**

Rinivent sisältää säilytysainetta bentsalkoniumkloridia, joka pitkäaikaisessa käytössä saattaa aiheuttaa nenän ärsytystä ja limakalvon turvotusta.

### Silmäkomplikaatiot

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntyneitä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu ilmenneen yksittäisissä tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on sumutettaessa joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta<sub>2</sub>-agonistin kanssa. Siksi potilaille pitää neuvota nenäsumutteen oikea käyttö.

Akutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset side- ja sarveiskalvon kongestiosta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja konsultoida välittömästi erikoislääkärää.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rinivent -nenäsumutteen samanaikaisen käytön muiden ympärivuotisen riniitin hoitoon käytettävien lääkkeiden kuten antihistamiinien, vasokonstriktoreiden tai nenään annettavien steroidien kanssa ei ole osoitettu lisäävän haittavaikutusten esiintyvyyttä.

Rinivent -nenäsumute imeytyy hyvin vähän systeemiseen verenkiertoon. Vähäinen additiivinen yhteisvaikutus on kuitenkin mahdollista muiden samanaikaisesti käytettyjen antikolinergisten lääkeaineiden kanssa, esim. ipratropiumbromidia sisältävien inhalaatiosumutteiden kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus:

Rinivent -nenäsumutteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Todetun tai epäillyn raskauden aikaisesta käytöstä saatavia etuja tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja vastaan. Non-kliniisissä tutkimuksissa valmisteella ei kuitenkaan ole todettu olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaation tai intranasaalisen annon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin ihmisille suositeltavat annokset.

### Imetys:

Ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Vaikka ipratropiumbromidin kaltaiset lipidiliukoiset kationit erittyvät äidinmaitoon, on epätodennäköistä, että valmiste kulkeutuisi intranasaalisesti annettaessa merkittävässä määrin lapseen. Rinivent -nenäsumutteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

### Hedelmällisyys:

Non-kliniisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ei havaittu olevan haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinistä tutkimustietoa ipratropiumbromidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille

pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, silmän akkommodaatiohäiriöitä, mydriaasia tai näkökyvyn hämartymistä. Siksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos edellä mainittuja haittavaikutuksia esiintyy.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Rinivent -valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki nenään sumutettavat lääkkeet, Rinivent -valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat nenäverenvuoto, nenän limakalvon kuivuminen, päänsärky, epämiellyttävä tuntemus nenässä ja kurkun ärsytys.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### **Immuunijärjestelmä**

Melko harvinainen anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

##### **Hermosto**

Yleinen päänsärky  
Melko harvinainen heitehuimaus

##### **Silmät**

Melko harvinainen silmän akkommodaatiohäiriöt, mydriaasi, lisääntynyt silmänsisäinen paine, glaukooma, silmäkipu, hämartynt näkö, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon verentungos, sarveiskalvon turvotus

##### **Sydän**

Melko harvinainen supraventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä, sydämen syketiheyden nopeutuminen  
Harvinainen palpitaatio

##### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Yleinen nenäverenvuoto, nenän limakalvon kuivuus, kurkun ärsytys, epämiellyttävä tunne nenässä  
Melko harvinainen bronkospasmi, laryngospasmi, nieluturvotus, kurkun kuivuminen

##### **Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen suutulehdus, pahoinvointi, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, suun turvotus, suun kuivumien

##### **Iho ja ihonalainen kudokset**

Melko harvinainen angioedeema, ihottuma  
Harvinainen urtikaria, kutina

##### **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko harvinainen virtsaumpi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyviä spesifisiä oireita ei ole osoitettu. Rinivent -nenäsumutteen antotavasta ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen vakavien antikolinergisten oireiden esiintyminen on epätodennäköistä. Vähäisiä antikolinergisestä vaikutuksesta johtuvia oireita, joita saattaa esiintyä, ovat suun ja nenän limakalvojen kuivuminen, akkommodaatiohäiriöt ja takykardia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet, ATC-koodi: R01AX03

Ipratropiumbromidi, atropiinin kvaternäärinen ammoniumjohdos, on antikolinerginen lääke. Intranasaalisesti käytettynä ipratropiumbromidilla on paikallinen parasympaattinen salpausvaikutus, mikä vähentää nenän limakalvojen liiallista vetistä eritystä. Kliiniset tutkimukset ympärivuotista nuhaa sairastaville potilaille osoittivat, että Rinivent -nenäsumute esti metakoliinilla indusoitua nenäeritystä. Vaikutus alkoi 15 minuutissa ja teho riippui annoksesta. Vaikutuksen kesto oli myös annoksesta riippuvainen.

Allergisesta nuhasta kärsiville aikuisille tehdyssä, 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, annos 168 mikrog/sierain 2 kertaa päivässä oli hyvin siedetty ja tehokas.

Allergista ja ei-allergista ympärivuotista nuhaa sairastaville tehdyt kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ipratropiumbromidi estää vuotavan nuhan oireita sekä vähentää nuhan kestoä.

Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa annettiin Rinivent -nenäsumutetta 21 µg/annos kahdesti päivässä, osoitettiin, että annoksella 42 µg/sierain Rinivent oli tehokkaampi ei-allergisen kuin allergisen ympärivuotisen nuhan hoidossa.

Ipratropiumbromidilla nenäsumutteena käytettäessä ei ollut vaikutusta hajuaistiin, nenän mukosiliaariseen toimintaan tai nenän ilmaa kosteuttavaan ja lämpötilaa tasaavaan vaikutukseen.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Ipratropium imeytyy nenän limakalvolta nopeasti, mutta vain vähäisessä määrin Terveiden vapaaehtoisten elimistöstä alle 10 % nenään annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana. Ipratropiumin systeeminen imeytyminen kokeellisesti aiheutetun ylähengitystietulehduksen johdosta tulehtuneiden nenän limakalvojen läpi ei muutu. Kun ipratropiumia annettiin terveille ja infektioituneille nenään kerran tai neljästi päivässä, 6-8 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Kun valmistetta käytettiin pitkään nuhapotilaille, virtsaan erittyneen muuttumattoman ipratropiumin määrä 24 tunnin aikana vakaassa tilassa oli 4-6 % annoksesta. 50 % annoksesta erittyi virtsaan laskimoon annon jälkeen, joten nenään annetun ipratropiumin arvioitu hyötyosuus on alle 20 %.

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen mitatuista lääkeaineen pitoisuuksista plasmassa.

Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti ja bifaasisesti. Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V<sub>dss</sub>) on noin 176 litraa (2,4 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %).

Ipratropiumin ei ole havaittu läpäisevän veri-aivoestettä.

Ipratropiumin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 1,6 h. Vaikuttavan aineen kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Laskimonsisäisen annon jälkeen noin 60 % annoksesta metaboloituu hapettumalla maksassa.

Eritymistutkimuksessa lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden (mukaan lukien pääyhdiste ja kaikki metaboliitit) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (6 päivää) oli 72,1 % laskimonsisäisen annon jälkeen, 9,3 % oraalisen annon jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta oli 6,3 % laskimoon annon jälkeen, 88,5 % oraalisen annon jälkeen ja 69,4 % inhaloinnin jälkeen. Siten pääosa lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta laskimonsisäisen annon jälkeen erittyi munuaisten kautta. Virtsan päämetaboliitit sitoutuvat heikosti muskariinireseptoreihin ja niitä voidaan pitää tehottomina.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ipratropiumbromidin paikallista ja systeemistä siedettävyyttä on tutkittu useilla eri eläinlajeilla käyttäen useita eri antoreittejä.

Annettaessa inhalaationa urosmarsuille ipratropiumbromidin pienin tappava annos oli 199 mg/kg. Rotille teknisesti korkeimmat mahdolliset annokset (0,05mg/kg/4 h tai 160 ipratropiumbromidisuihkausta, 0,02 mg/suihkaus) eivät aiheuttaneet kuolemaa. Oraalinen LD<sub>50</sub>-arvo oli hiirelle 1585 mg/kg, rotalle 1925 mg/kg ja kanille 1920 mg/kg. Laskimoon annetun ipratropiumin LD<sub>50</sub>-arvo oli hiirelle 13,6 mg/kg, rotalle 15,8 mg/kg ja koiralle noin 18,2 mg/kg. Kliinisiä oireita olivat mydriaasi, suun limakalvon kuivuminen, hengenahdistus, vapina, kouristukset ja/tai takykardia.

Toistetun altistuksen toksisuustutkimuksia on tehty rotilla, kaneilla, koirilla ja reesusapinoilla. Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa ipratropiumbromidia annettiin inhalaationa, NOAEL-annos (no-observed adverse effect level) rotille oli 0,38 mg/kg/vrk, koirille 0,18 mg/kg/vrk ja reesusapinoille 0,8 mg/kg/vrk.

Intranasaalisella annolla koirille ei 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa 0,20 mg/kg/vrk annos aiheuttanut haitallisia vaikutuksia.

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro* (Ames testi) eikä *in vivo* (mikrotumatesti, dominantti letaali testi hiirellä, sytogeneettinen määritys kiinalaisen hamsterin luuydinsoluilla).

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

Tutkimuksia, joissa tutkittiin ipratropiumbromidin mahdollista vaikutusta fertiiliteettiin, sikiötoksisuuteen ja peri/postnataalikehitykseen, on tehty hiirillä, rotilla ja kaneilla. Suuret oraaliset annokset kuten rotalle 1000 mg/kg/vrk ja kanille 125 mg/kg/vrk olivat emolle toksisia molemmissa lajeissa ja alkio/sikiötoksisia rotassa, aiheuttaen sikiön painon pienenemistä. Käyttöön liittyviä epämuodostumia ei havaittu. Suurimmat teknisesti mahdolliset inhalaatioissa käytetyt aerosoliannokset 1,5 mg/kg/vrk rotille ja 1,8 mg/kg/vrk kaneille eivät vaikuttaneet haitallisesti lisääntymiseen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, bentsalkoniumkloridi, dinatriumedetaatti, kloorivetyhappo q.s. ad pH 4,7, puhdistettu vesi q.s.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole tiedossa.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun pakkauksen käyttöaika on 12 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

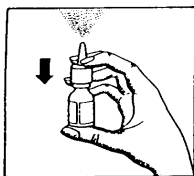
Rinivent 21 mikrog/annos nenäsumute on pakattu ruskeaan, lasiseen 15 ml:n pumppupulloon, josta saadaan noin 180 annosta.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### Käyttöohje

Lue käyttöohje huolellisesti ja noudata annettuja ohjeita.

1. Poista muovisuojus
2. Käyttäessäsi sumutepulloa ensimmäistä kertaa sumuta muutamia suihkeita ilmaan kunnes saat tasaisen suihkeen (ks. kuva 1).



(fig. 1)

Kuva 1

Seuraavia annoksia ottaessasi sumutepullo on heti käyttövalmis.

Niistä nenä kunnolla ennen kuin käytät nenäsumutetta.

3. Aseta sumutepullon nenäkappale sieraimen ja sumuta yksi suihke (ks. kuva 2).



Kuva 2

Toista sama toimenpide toiseen sieraimeseen. Sumutettua annoksen hengitä rauhallisesti nenän kautta sisään.

4. Aseta muovisuojus paikalleen nenäsumutteen käytön jälkeen.

Älä ota ylimääräisiä annoksia äläkä lopeta Rinivent -nenäsumutteen käyttöä neuvottelematta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jos suihketta joutuu vahingossa silmiin, pitää silmät huuhtoa välittömästi haalealla vedellä.

### **Puhdistus**

Puhdista nenäkappale säännöllisesti. Poista muovisuojus. Pidä nenäkappaletta juoksevassa lämpimässä vedessä minuutin ajan. Ravistele vesi pois ja anna kuivua. Aseta muovisuojus paikalleen.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Opella Healthcare France SAS  
157 avenue Charles de Gaulle  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Ranska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11639

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.08.2006

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.07.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rinivent 21 mikrog/dos

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ipratropiumbromid 21 mikrog/dos.

Rinivent 21 mikrog/dos nässpray är förpackad i en pumpflaska, som med varje pumpning ger 70 mikroliter lösning med styrka 0,3 mg/ml.

Den aktiva substansen är i form av monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

#### **Hjälpämne med känd effekt:**

1 spraydos innehåller 17,5 mikrogram bensalkoniumklorid (se avsnitt 4.4)

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning

Klar, färglös vattenlösning med pH 4,0–5,0.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av allergisk eller icke-allergisk rinit.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Vanlig dos för vuxna är 2 sprayningar i vardera näsborren 2–3 gånger dagligen.

#### Pediatrisk population

Det är inte lämpligt att använda Rinivent nässpray vid behandling av barn och ungdomar under 18 år.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot atropin, atropinliknande föreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Vid ordination av Rinivent nässpray bör försiktighet vidtas hos patienter med trångvinkelglaukom eller patienter med urinflödesförträngning t.ex. på grund av prostatahyperplasi eller blåshalsobstruktion.



Personer med cystisk fibros kan vara mera mottagliga för störningar i magtarmkanalen.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan förekomma; urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi har sällan rapporterats.

### **Hjälpämne**

Rinivent innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

### Ögonkomplikationer

Ögonkomplikationer såsom mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta har i enstaka fall rapporterats, när ipratropiumbromid ensamt eller i kombination med adrenerg beta<sub>2</sub>-agonist har kommit i ögonen vid sprayning. Därför ska man instruera patienterna att använda nässprayen på rätt sätt.

Smärta eller obehag från ögonen, dimsyn, halo- eller färgfenomen, tillsammans med rödögdhet beroende på svullnad i konjunktiva eller kornea, kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom. Vid uppträdande av dessa symtom, ska behandling med miotikum inledas och specialistläkare omedelbart konsulteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av Rinivent och andra läkemedel som används för behandling av icke-säsongsbunden rinit, såsom antihistaminer, vasokonstriktorer eller steroider som administreras i näsan, har inte visats öka förekomsten av biverkningar.

Rinivent absorberas i den systemiska cirkulationen i mycket ringa grad. En ringa additiv interaktion är dock möjlig vid samtidig användning av andra antikolinerga läkemedel, t.ex. inhalationssprayer som innehåller ipratropiumbromid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet:

Säkerheten av Rinivent under graviditet har inte utretts. Fördelar med användning under konstaterad eller misstänkt graviditet ska vägas mot eventuella skador på fostret. Icke-kliniska studier med läkemedlet har dock inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter efter inhalation eller intranasal administrering vid doser som var betydligt större än de rekommenderade doserna för människa.

### Amning:

Uppgift saknas om ipratropium passerar över i modersmjölk. Även om ipratropiumbromidliknande lipidlösliga katjoner utsöndras i bröstmjölk, är det osannolikt att läkemedlet skulle övergå till barnet i någon betydlig grad vid intranasal administrering. Försiktighet ska iakttas vid användning av Rinivent under amning.

### Fertilitet:

Prekliniska studier som utförts med ipratropiumbromid visade ingen negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data på fertilitet för ipratropiumbromid.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Dock ska patienterna informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, ögats ackommodationsstörning, mydriasis och dimsyn under behandling med Rinivent. Därför uppmanas patienten till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner. Om patienterna upplever ovan nämnda biverkningar bör

de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Flera av de uppräknade biverkningarna kan anses vara orsakade av de antikolinerga egenskaperna av Rinivent. Liksom alla läkemedel som sprayas i näsan kan Rinivent orsaka lokal irritation.

Biverkningarna har samlats från kliniska prövningar och rapporter efter godkännande för försäljning.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var näsblod, torrhet i näsan, huvudvärk, nasalt obehag och irritation i halsen.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

##### **Immunsystemet**

Mindre vanlig anafylaktisk reaktion, överkänslighet

##### **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanlig huvudvärk

Mindre vanlig yrsel

##### **Ögon**

Mindre vanlig ackommodationsstörning, mydriasis, ökat intraokulärt tryck, glaukom, ögonsmärta, dimsyn, synstörningar (halo), konjunktival hyperemi, kornealödem

##### **Hjärtat**

Mindre vanlig supraventrikulär takykardi, förmaksflimmer, ökad

hjärtfrekvens

Sällsynta palpitation

##### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Vanliga näsblod, torrhet i

nässlemhinnan, halsirritation, obehag i näsan

Mindre vanlig bronkospasm, laryngospasm, farynxödem,

halstorrhet

##### **Magtarmkanalen**

Mindre vanlig stomatit, illamående, gastrointestinala

motilitetsstörningar, munödem, muntorrhet

##### **Hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga angioödem, hudutslag

Sällsynta urtikaria, klåda

##### **Njurar och urinvägar**

Mindre vanliga urinretention

##### **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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga specifika symtom på överdosering har påvisats. På grund av administreringsättet och den stora terapeutiska bredden av Rinivent är det osannolikt att allvarliga antikolinerga symtom förekommer. Lindriga symtom som beror på antikolinerg effekt kan förekomma, såsom torra slemhinnor i munnen och näsan, ackommodationsstörningar och takykardi.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid nässjukdomar,  
ATC-kod: R01AX03

Ipratropiumbromid, kvarternärt ammoniumderivat av atropin, är ett antikolinergt läkemedel. Vid intranasal användning har ipratropiumbromid en lokal parasympatisk blockerings effekt, som minskar överflödigt vattigt utsöndring från näsans slemkörtlar. Kliniska prövningar på patienter med icke-säsongsbunden rinit visade att Rinivent förhindrade utsöndring av näsan inducerad med metakolin. Effekten började inom 15 minuter och var dosberoende. Även verkningstiden var dosberoende.

I en 8 veckor lång studie på vuxna med allergisk rinit var dosen 168 mikrog/näsborre 2 gånger dagligen vältolererad och effektiv.

Kontrollerade kliniska prövningar på människor med allergisk och icke-allergisk icke-säsongsbunden rinit har visat att ipratropiumbromid förhindrar symtom på rinnande näsa och förkortar varaktigheten av riniten. Två placebokontrollerade prövningar där Rinivent gavs 21 µg/dos två gånger dagligen, visade att med dosen 42 µg/näsborre var Rinivent effektivare vid behandling av icke-allergisk än allergisk icke-säsongsbunden rinit.

Användning av ipratropiumbromid som nässpray hade ingen effekt på luktsinnet, näsans mukosiliära funktion eller näsans fuktande och temperatursjämnande effekt.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ipratropium absorberas snabbt från nässlemhinnan, men i liten omfattning. Hos friska försökspersoner utsöndrades mindre än 10 % av en nasalt given dos oförändrad i urinen under 24 timmar. Systemisk absorption över inflammerad nässlemhinna var inte förändrad efter en experimentellt inducerad förkylning. Då ipratropium gavs nasalt åt friska och infekterade en eller fyra gånger dagligen utsöndrades 6–8 % av dosen oförändrat i urinen. Efter kronisk dosering hos rinitpatienter var mängden ipratropium som utsöndrades oförändrat i urinen under 24 timmar 4–6 % av dosen vid steady state. 50 % av den intravenöst administrerade dosen utsöndras i urinen, så den uppskattade biotillgängligheten av ipratropium efter nasal administrering är mindre än 20 %.

De farmakokinetiska grundparametrarna av ipratropium har beräknats utifrån plasmakoncentrationer efter iv-administrering.

En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration kan observeras. Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V<sub>dss</sub>) är ca 176 liter (2,4 l/kg). Bindningen till plasmaproteiner är liten (mindre än 20 %).

Ipratropium har inte observerats passera blod-hjärnbarriären.

Ipratropiums terminala eliminerings halveringstiden är ca 1,6 h. Verksamma ämnet har en total clearance på 2,3 l/min och ett renalt clearance på 0,9 l/min. Efter intravenös administrering

metaboliseras ca 60 % av en dos genom oxidation i levern.

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den lokala och systemiska toleransen av ipratropiumbromid har studerats hos olika djurslag med olika administreringsvägar.

Vid administrering via inhalation till hanmarsvin var den minsta letala dosen av ipratropiumbromid 199 mg/kg. Hos råttor var de tekniskt högsta doserna (0,05 mg/kg/4 h eller 160 ipratropiumbromid-sprayningar, 0,02 mg/sprayning) inte letala. Det orala LD<sub>50</sub>-värdet för mus var 1 585 mg/kg, för råttor 1 925 mg/kg och för kanin 1 920 mg/kg. LD<sub>50</sub>-värdet vid intravenös administrering av ipratropium var 13,6 mg/kg för mus, 15,8 mg/kg för råttor och 18,2 mg/kg för hund. Kliniska symtom var mydriasi, torra slemhinnor i munnen, andnöd, tremor, krampanfall och/eller takykardi.

Toxicitetsstudier med upprepad exponering har utförts på råttor, kanin, hund och rhesusapa. I sex månader långa studier där ipratropiumbromid administrerades som inhalation var NOAEL-dosen (no-observed adverse effect level) hos råttor 0,38 mg/kg/dag, hos hund 0,18 mg/kg/dag och hos rhesusapa 0,8 mg/kg/dag.

I sex månader långa studier orsakade intranasal administrering av en dos om 0,20 mg/kg/dag inga skadliga effekter hos hund.

Gentoxicitet observerades inte *in vitro* (Ames test) eller *in vivo* (mikrokärntest, dominant letaltest hos mus, cytogen bestämning med benmärgsceller från kinesisk hamster).

I långtidsstudier på mus och råttor observerades inga tumörframkallande eller karcinogena effekter.

Studier där ipratropiumbromids eventuella effekt på fertilitet, fostertoxicitet och peri/postnatal utveckling har gjorts på mus, råttor och kanin. Höga orala doser, såsom 1 000 mg/kg/dag hos råttor och 125 mg/kg/dag hos kanin, var modertoxiska hos båda djurslag och embryo/fostertoxiska hos råttor, då det orsakade minskad fostervikt. Inga missbildningar förknippade med användningen observerades. De högsta tekniskt möjliga aerosoldoserna vid inhalation, 1,5 mg/kg/ hos råttor och 1,8 mg/kg/dag hos kanin hade ingen skadlig effekt på reproduktionsförmågan.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, bensalkoniumklorid, dinatriumedetat, klorvätesyra q.s. ad pH 4,7, renat vatten q.s.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Förbrukningstiden för öppnad förpackning är 12 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får inte frysas.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Rinivent 21 mikrog/dos nässpray är förpackad i en brun, 15 ml:s pumpflaska av glas, varav man får cirka 180 doser.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### **Bruksanvisning**

Läs bruksanvisningen noggrant och följ anvisningarna.

1. Tag av skyddslocket.
2. Innan nässprayen används första gången, spraya flera gånger i luften tills en jämn dusch kommer från sprayflaskan (se bild.1).



Bild 1

Vid fortsatt användning fungerar nässprayen omedelbart.

Snyt ur näsan före användning av nässprayen.

3. För in spetsen på sprayflaskan i näsborren och spraya en gång (se bild 2).



Bild 2

Upprepa i den andra näsborren. När sprayen är utlöst, andas sakta in genom näsan.

4. Sätt tillbaka skyddslocket efter användning av nässprayen.

Ta inga extra doser och sluta inte att använda Rinivent spray, utan att ta kontakt med läkaren eller apotekspersonalen.

Om nässprayen i misstag kommer i kontakt med ögonen, skölj då genast ögonen med ljummet vatten.

##### **Rengöring**

Rengör näsapplicatorn regelbundet. Ta bort plastlocket. Håll spetsen under rinnande varmt kranvatten under en minut. Skaka av vattnet och låt den torka. Sätt tillbaka plastskyddet.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Opella Healthcare France SAS  
157 avenue Charles de Gaulle  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11639

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29.12.1994  
Datum för den senaste förnyelsen: 24.08.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.07.2023