

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atrovent® Unit Dose 250 µg/1 ml, verneveloplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 plastic flacon (1 ml) verneveloplossing bevat 261 µg ipratropiumbromidemonohydraat, overeenkomend met 250 µg watervrij ipratropiumbromide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atrovent Unit Dose verneveloplossing kan als bronchusverwijder worden toegepast bij respiratoire chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (verhoogde bronchiale stromingsweerstand), zoals astma bronchiale en bronchopulmonale aandoeningen met een spastische component (bronchitis met emfyseem, chronische spastische bronchitis enz.).

Tevens kan Atrovent Unit Dose worden toegepast bij patiënten met astma en een verhoogde adrenerge sensibiliteit, waardoor bèta₂-sympathicomimetica niet worden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden vastgesteld; tijdens de behandeling dienen de patiënten onder medische controle te staan. Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doseringen geadviseerd:

Kinderen van 6-12 jaar:

250 µg (1 plastic flacon van 1 ml); er kunnen meerdere doses toegediend worden totdat de patiënt stabiel is. De tijd tussen de doseringen dient door de arts te worden vastgesteld. Atrovent Unit Dose kan samen met een bèta₂-sympathicomimeticum worden toegediend.

Kinderen onder de 6 jaar:

Over deze leeftijdsgroep is de informatie beperkt. Toediening dient slechts onder medisch toezicht te geschieden, waarbij het volgende doseringsadvies gegeven kan worden: 250 µg (1 plastic flacon van 1 ml); er kunnen meerdere doses toegediend worden totdat de patiënt stabiel is. De tijd tussen de doseringen dient door de arts te worden vastgesteld. Atrovent Unit Dose kan samen met een bèta₂-sympathicomimeticum worden toegediend.

Doses hoger dan 1 mg bij kinderen onder de 12 jaar dienen onder medisch toezicht te worden gegeven.

Voor kinderen ouder dan 12 jaar en volwassenen is de Atrovent Unit Dose 500 µg/1 ml en Atrovent Unit Dose 500 µg/2 ml beschikbaar.

Aangeraden wordt de geadviseerde dosis niet veel te overschrijden.

Indien de behandeling niet leidt tot een aanzienlijke verbetering, of als de toestand van de patiënt verergert, dient er medisch advies te worden ingewonnen om een nieuw behandelingsplan op te stellen.

In geval van acute of snel verergerende dyspnoe (benauwdheid) dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd.

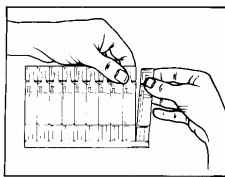
Wijze van toediening

Atrovent Unit Dose kan toegediend worden met behulp van jet-verstuivers, ultrasone verstuivers of vernevelingsapparatuur met compressor (hierbij is de optimale flow-rate 6-8 liter per minuut). Atrovent Unit Dose verneveloplossing dient niet oraal ingenomen of parenteraal toegediend te worden.

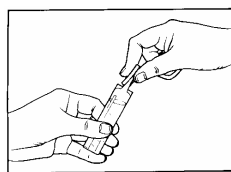
Atrovent Unit Dose kan zowel onverdund als verdund met fysiologische zoutoplossing geïnhaleerd worden. De hoeveelheid fysiologische zoutoplossing is afhankelijk van de te gebruiken vernevelingsapparatuur.

Indien de benodigde hoeveelheid voor een enkelvoudige dosis overeenkomt met de hoeveelheid van Atrovent Unit Dose kan de inhoud van de gehele flacon worden geïnhaleerd. Hierbij gaat men als volgt te werk:

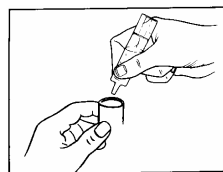
1. Maak het vernevelapparaat klaar volgens de gebruiksaanwijzing.
2. Verwijder een flacon van de strip zoals aangegeven in figuur 1.
3. Open de plastic flacon door de sluiting te draaien zoals aangegeven in figuur 2.
4. Vul het reservoir van de vernevelaar zoals aangegeven in figuur 3.
5. Vul indien nodig aan met een fysiologische zoutoplossing (afhankelijk van het apparaat)
6. Zet de vernevelaar weer in elkaar volgens de gebruiksaanwijzing.
7. Gooi na gebruik eventueel overgebleven vloeistof in het reservoir weg en reinig de vernevelaar volgens de gebruiksaanwijzing.



figuur 1



figuur 2



figuur 3

Atrovent Unit Dose is in principe mengbaar met broomhexinehydrochloride en/of fenoterolhydrobromide verneveloplossing. Zonodig het mengsel aanvullen met een fysiologische zoutoplossing. De hoeveelheid fysiologisch zoutoplossing is afhankelijk van de te gebruiken vernevelingsapparatuur. Dit mengsel dient niet boven 25°C en buiten de invloed van licht bewaard te worden en moet voor het gebruik visueel op eventuele kleurverandering en troebeling worden beoordeeld. Het mengsel mag niet langer dan 24 uur worden bewaard. Zie ook rubriek 6.2 'gevallen van onverenigbaarheid'.

4.3 Contra-indicaties

Atrovent Unit Dose dient niet te worden toegepast bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor atropine, atropinederivaten of andere bestanddelen van het product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aanleg voor een nauwe-kamerhoek-glaucoom, prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals, alhoewel het optreden van systemische anticholinerge bijwerkingen bij deze toedieningsweg uiterst onwaarschijnlijk is.

Patiënten met cystische fibrose kunnen een verhoogde kans op gastro-intestinale motiliteitsstoornissen hebben.

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties kunnen optreden na toediening van Atrovent Unit Dose en uiten zich in zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, uitslag, bronchospasmen, oropharyngeaal oedeem en anafylaxe.

Er zijn enkele oculaire klachten gemeld (o.a. mydriasis, verhoogde oogdruk, nauwe-kamerhoek-glaucoom, oogpijn) wanneer de ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta₂-sympathicomimeticum in de ogen was gekomen.

Patiënten dienen daarom duidelijk geïnstrueerd te worden over de juiste toediening van de Atrovent Unit Dose verneveloplossing. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat de vloeistof of de nevel in de ogen terecht komt. Aangeraden wordt de verneveloplossing met een mondstuk toe te dienen. Wanneer dit niet voorhanden is en een vernevelmasker gebruikt wordt, dient dit goed aan te sluiten. In het bijzonder dienen patiënten met een verhoogd risico voor glaucoom te worden geadviseerd hun ogen te beschermen.

Oogpijn of een onaangenaam gevoel aan het oog, wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden in samenhang met rode ogen, door zwelling van de conjunctiva en cornea kunnen tekenen zijn van een acute nauwe-kamerhoek-glaucoom. Mocht zich een combinatie van deze klachten ontwikkelen, dan dient onmiddellijk een specialist te worden geraadpleegd en een behandeling met miotica gestart te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta₂-sympathicomimetica en xantine bevattende producten kunnen het bronchusverwijdende effect versterken.

Het risico op het optreden van acuut glaucoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van nauwe-kamerhoek-glaucoom kan verhoogd zijn wanneer ipratropiumbromide en beta-sympathicomimetica gelijktijdig via verneveling worden toegediend. Afzonderlijke toediening of het dragen van een goedsluitende veiligheidsbril kunnen dit risico verminderen.

Atrovent Unit Dose kan gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die vaak voor de behandeling van chronische obstructieve longaandoeningen worden gebruikt, waaronder sympathicomimetische bronchusverwijders, methylxanthines, steroïden en dinatriumcromoglicaat.

Zie ook rubriek 6.2 'Gevallen van onverenigbaarheid'.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Met betrekking tot Atrovent zijn geen gegevens bij de mens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinische vooronderzoek'). Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Gebruik bij borstvoeding

Het is niet bekend of Atrovent in de moedermelk wordt uitgescheiden. Hoewel niet-lipofiele quaternaire ammoniumverbindingen in de moedermelk kunnen doordringen, is het onwaarschijnlijk dat het kind Atrovent in relevante hoeveelheden opneemt, met name wanneer dit per inhalatie wordt toegediend. In het algemeen is het aan te raden om voorzichtigheid te betrachten bij geneesmiddelgebruik van vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingprofiel is het niet waarschijnlijk dat Atrovent een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid als bijwerking.

4.8 Bijwerkingen

a) *Algemene beschrijving*

De gerapporteerde incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de uitkomsten van klinische studies uitgevoerd met Atrovent verneveloplossing. Naast de verneveloplossing zijn ook andere inhalatietherapieën (inhaletten en dosis aërosol) meegenomen in de analyse van de frequenties van de bijwerkingen, om zo tot het statistisch meest betrouwbare resultaat te komen. De gerapporteerde incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op klinische studies met in totaal 3250 patiënten. Bijwerkingen zijn grotendeels toe te schrijven aan de farmacologische effecten van ipratropiumbromide.

b) *Tabel van bijwerkingen*

Orgaansysteem	Frequentie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Urticaria	soms
Anafylactische reacties	zelden
Angioneurotisch oedeem	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	vaak
Hoofdpijn	vaak
Oogaandoeningen	
Verstoring van de oogaccommodatie (o.a. wazig zien)	soms
Glaucoom	soms
Oogpijn	zelden
Mydriasis	zelden
Verhoogde oogdruk	zelden
Hartaandoeningen	

Orgaansysteem	Frequentie*
Versnelde hartslag	zelden
Hartkloppingen	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden
Atriumfibrilleren	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	vaak
Keelontsteking	vaak
Bronchospasme ten gevolge van inhalatie	vaak
Laryngospasme	zelden
Heesheid	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Droge mond	vaak
Ontregeling van de gastro-intestinale motiliteit (verstopping, diarree, overgeven)	vaak
Smaakveranderingen	soms
Misselijkheid	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Pruritus	soms
Huiduitslag	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineretentie	zelden
Algemene aandoeningen	
Griepachtige symptomen	vaak

* zelden < 0,1%
soms > 0,1% maar < 1%
vaak > 1% maar < 10%

c) *Individuele ernstige en/of frequent optredende bijwerkingen*

Incidentele gevallen van supraventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren zijn gemeld in samenhang met het gebruik van ipratropiumbromide, welke verdwenen na adequate behandeling. Deze bijwerkingen, tachycardie, hartkloppingen, verstoring van de oogaccommodatie, misselijkheid en urineretentie, zijn reversibel. Het risico op urineretentie is groter bij patiënten met predisponerende factoren.

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke symptomen na overdosering waargenomen. Gezien de wijde therapeutische breedte en de lokale toediening zijn er geen ernstige anticholinerge symptomen te verwachten bij eventuele toediening van een overdosering Atrovent. Wel kunnen zich geringe systemische uitingen van de anticholinerge werking voordoen, zoals droge mond, visuele accommodatiestoornissen en tachycardie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympathicolytische) eigenschappen. In preklinisch onderzoek remt het de door de nervus vagus gemedieerde reflexen door antagonisme van de werking van acetylcholine, de transmitterstof die uit de nervus vagus vrijkomt.

Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire concentratie van cyclisch guanosine monofosfaat (cyclisch GMP), die door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren op bronchiaal glad spierweefsel veroorzaakt wordt.

Bronchusverwijding na inhalatie van ipratropiumbromide is hoofdzakelijk een lokaal, receptor-specifiek en geen systemisch effect.

In gecontroleerde onderzoeken van 90 dagen bij patiënten met bronchospasmen geassocieerd met chronic obstructive pulmonary disease (COPD) trad binnen 15 minuten significante verbetering in de longfunctie (FEV₁ en FEF_{25-75%} stijgingen van 15% of meer) op, werd een piek bereikt binnen 1-2 uur en deze hield in de meeste patiënten tot 6 uur aan.

In een gecontroleerd 90 dagen onderzoek bij patiënten met bronchospasmen geassocieerd met astma deden zich bij 40% van hen aanzienlijke verbeteringen van de longfunctie voor (toename van FEV₁ met minimaal 15%).

Preklinische en klinische gegevens toonden geen schadelijke effecten van ipratropiumbromide aan op mucus-secretie, mucociliaire klaring of de gasuitwisseling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale inhalatie wordt het werkzaam bestanddeel zeer snel opgenomen. De piek plasmaconcentratie wordt in 10-20 minuten na inhalatie bereikt.

De farmacokinetische parameters voor het werkzaam bestanddeel zijn berekend op basis van plasmaspiegels na intraveneuze toediening. Plasmaspiegels van ipratropiumbromide vertoonden een snelle afname en een bifasisch verloop. De halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase bedroeg ongeveer 3,6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd voor het geneesmiddel plus metabolieten, bepaald met behulp van radiolabeling, bedroeg 1,6 uur. De belangrijkste metabolieten in de urine binden zich slechts in geringe mate aan de muscarinereceptor. De totale klaring van het werkzame bestanddeel is 2,3 l/minuut. Ongeveer 40% van de klaring is renaal (0,9 l/min.) en 60% niet-renaal, d.w.z. voornamelijk hepatometabolisch. Het distributievolume (V_d) is 338 l (overeenkomend met ± 4,6 l/kg).

De biologische beschikbaarheid na orale inname bedraagt 2 tot 4%. 12% van de dosis wordt na inhalatie met een aerosol onveranderd in de urine uitgescheiden.

De plasma eiwitbinding van ipratropiumbromide is gering (minder dan 20%). Het ipratropium-ion passeert de bloed-hersenbarrière niet, wat gezien de quaternaire ammoniumstructuur van het molecuul te verwachten is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor het veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, reproductiestudies (toediening na inhalatie), genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur (E507), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Atrovent Unit Dose en dinatriumcromoglicaat verneveloplossingen met benzalkoniumchloride als conserveermiddel dienen niet samen te worden gebruikt in dezelfde vernevelaar. Er kan een neerslag ontstaan.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. In de kartonnen omverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Unit Dose Vials (plastic flacons voor éénmalig gebruik) van low-density polyethyleen met 1 ml. Verpakt in kartonnen omdoos per 60 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 23418

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

26 juli 1999

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening rubriek 1, 3 en 6.6: goedkeuring 01 januari 2010