

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atrovent® dosis-aërosol, 20 µg/dosis, aërosol, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Atrovent dosis-aërosol bevat als werkzaam bestanddeel ipratropiumbromide.

Eén inhalatie bevat 21 microgram ipratropiumbromide overeenkomend met 20 microgram watervrij ipratropiumbromide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atrovent dosis-aërosol 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 dosis-aërosol worden toegepast bij patiënten met astma en een verhoogde adrenerge sensibiliteit, waardoor bèta₂-mimetica niet worden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: 3-4 maal daags twee inhalaties.

In het algemeen dient een dagelijkse dosering van 12 inhalaties niet te worden overschreden.

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.

Voor acute exacerbaties bij COPD kan behandeling met Atrovent Unit Dose inhalatievloeistof aangewezen zijn.

Toediening bij kinderen

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van ipratropiumbromide bij kinderen onder de 6 jaar. Atrovent dosis-aërosol dient alleen op medisch advies en onder toezicht van een volwassene te worden gebruikt.

Wijze van toediening

Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Atrovent dosis-aërosol op de juiste manier te gebruiken. Voor nauwkeurige instructies, zie rubriek 6.6. 'Instructies voor gebruik en verwerking'.

4.3 Contra-indicaties

Atrovent dosis-aërosol dient niet te worden toegepast bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor atropine, atropinederivaten of andere bestanddelen in 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 de toediening van Atrovent dosis-aërosol 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-kamer-hoekglaucoom, oogpijn) wanneer ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta2-sympathicomimeticum in de ogen was gekomen. Patiënten dienen dus goed geïnstrueerd te worden over het goede gebruik van Atrovent dosis-aërosol. 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

Bèta-sympathicomimetica en xanthine bevattende producten kunnen het bronchusverwijdende effect versterken.

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, embryofoetale 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 oplosbare quaternaire ammoniumverbindingen in de moedermelk kunnen doordringen, is het onwaarschijnlijk dat het kind Atrovent in relevante hoeveelheden opneemt wanneer dit met een spuitbusje 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 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 dosis-aërosol met als drijfgas HFA 134a . Naast de dosis-aërosol zijn andere inhalatie therapieën (inhalatiepoeder en verneveloplossing) 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	Frequentie¹
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	
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
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

¹ 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 anticholinergische symptomen te verwachten bij eventuele toediening van een overdosering met Atrovent. Wel kunnen zich geringe systemische uitingen van de anticholinergische werking voordoen, zoals droge mond, visuele accommodatiestoornissen en tachycardie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Onderzoeken bij volwassen astmatische en COPD-patiënten en bij astmatische kinderen, met een behandelingsduur tot drie maanden, waarin de HFA- en de CFK-formulering met elkaar werden vergeleken, hebben aangetoond dat de twee formuleringen therapeutisch equivalent zijn.

Ipratropiumbromide is een quarternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympathicolytische) eigenschappen. In preklinische studies remt het de door de nervus vagus gemedieerde reflexen door antagonisme van de werking van acetylcholine, de transmitter die vrijkomt uit de nervus vagus. Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire concentratie van cyclisch guanosine monofosfaat (cyclic GMP) die door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren op bronchiaal gladde spierweefsel veroorzaakt wordt.

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

In gecontroleerde 90-daagse studies in patiënten met bronchospasmen geassocieerd met chronisch obstructive pulmonary disease (COPD), zoals chronische bronchitis en emfyseem, traden binnen 15 minuten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV₁ en FEF_{25-75%} stijgingen van 15% of meer) op, bereikten een piek binnen 1 – 2 uur en hielden 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 piekplasmaconcentratie 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 (9 l/min.) en 60% niet-renaal, d.w.z. voornamelijk hepatometabolisch. Het distributievolume (V_z) is 338 l (overeenkomend met ± 4,6 l/kg).

De biologische beschikbaarheid bedraagt 2 tot 4%. 12% van de dosis wordt na inhalatie met een aërosol 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.

De farmacokinetiek van ipratropiumbromide na inhalatie van de aërosol met het HFA 134a drijfgas is vergelijkbaar met die na toediening met het conventionele CFK drijfgas.

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 carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Atrovent dosis-aërosol bevat naast het werkzaam bestanddeel citroenzuur (E330), gezuiverd water, absolute alcohol en drijfgas (HFA 134a).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van Atrovent dosis-aërosol bedraagt 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Beschermen tegen direct zonlicht, hitte en bevriezing.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Atrovent, dosis-aërosol 20 µg/dosis bestaat uit een spuitbusje met een polypropyleen mondstuk en is voorzien van een metalen reservoir van 10 ml met doseerventiel.

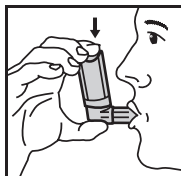
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voordat het spuitbusje voor de eerste maal gebruikt wordt, dient het reservoir tweemaal ingedrukt te worden. Wanneer het spuitbusje langer dan drie dagen niet is gebruikt, dient het reservoir éénmaal ingedrukt te worden voor gebruik.

Voorafgaand aan ieder gebruik dienen de volgende regels te worden gevolgd:

Wijze van toediening

1. Haal het beschermdopje van het mondstuk af;
2. Houd het spuitbusje tussen duim en wijsvinger vast met het reservoir naar boven (duim onder, wijsvinger boven);
3. Adem zo diep mogelijk uit;
4. Plaats het spuitbusje zo in de mond, dat de lippen het mondstuk omklemd houden en het reservoir omhoog wijst (zie figuur 1);
5. Adem nu zo diep mogelijk in door de mond en druk tegelijkertijd éénmaal stevig het spuitbusje in. Houd de adem een paar seconden in, verwijder het mondstuk en adem uit;
6. Herhaal deze procedure vanaf punt drie, indien een tweede inhalatie is voorgeschreven.

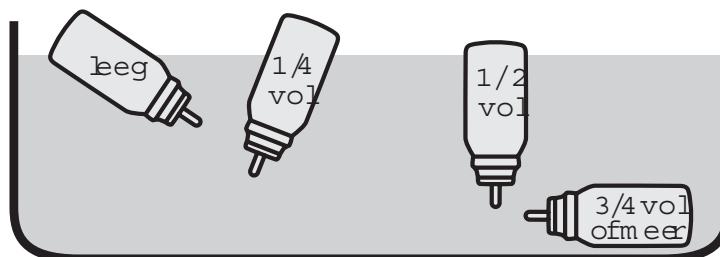


figuur 1

Omdat het spuitbusje niet transparant is, is het niet mogelijk te zien wanneer het leeg is. Door het spuitbusje te schudden kan men nagaan of er nog vloeistof in aanwezig is. Het spuitbusje bevat 200 doses. Na 200 inhalaties kan er nog steeds een klein beetje vloeistof in het spuitbusje aanwezig lijken te zijn. Het spuitbusje dient dan toch vervangen te worden, omdat anders misschien niet de juiste therapeutische hoeveelheid wordt toegediend.

De inhoud van het spuitbusje kan als volgt geschat worden:

Verwijder het spuitbusje van het plastic mondstuk en doe het in een bakje met water. De inhoud kan vervolgens geschat worden aan de hand van de positie van het spuitbusje in het water (figuur 2).



figuur 2

Het mondstuk dient altijd schoon te worden gehouden en kan met warm water gewassen worden. Als bij het schoonmaken zeep wordt gebruikt, moet het mondstuk zorgvuldig afgespoeld worden.

NB: Het plastic mondstuk is speciaal ontworpen voor het gebruik met Atrovent dosis-aërosol, om ervoor te zorgen dat altijd de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel wordt toegediend. Het mondstuk dient dan ook niet gebruikt te worden met andere dosis-aërosolen. Anderzijds dient Atrovent dosis-aërosol niet te worden gebruikt met een ander mondstuk dan het bijgeleverde.

Het reservoir van de Atrovent dosis-aërosol staat onder druk en mag niet met geweld worden geopend of worden blootgesteld aan temperaturen boven 50°C.

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

Atrovent dosis-aërosol, 20µg/dosis is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 26834.

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

2 december 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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