

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atrovent® Inhaletten®, inhalatiepoeder in harde capsule.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Atrovent Inhaletten bevat als werkzaam bestanddeel ipratropiumbromide.

Eén capsule bevat 42 microgram ipratropiumbromide monohydraat overeenkomend met 40 microgram watervrij ipratropiumbromide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatiepoeder in harde capsule

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Atrovent Inhaletten 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 Inhaletten worden toegepast bij patiënten met astma en een verhoogde adrenerge sensibiliteit, waardoor bèta<sub>2</sub>-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:

De aanbevolen dosering voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar is 3-4 maal daags één Inhalette.

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.

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van ipratropiumbromide bij kinderen jonger dan 6 jaar. Atrovent Inhaletten dient bij kinderen alleen op medisch advies en onder toezicht van een volwassenen te worden gebruikt.

### ***Wijze van toediening***

De capsules kunnen alleen gebruikt worden in combinatie met de Inhalator Ingelheim en dienen niet te worden ingeslikt.

Doorgaans dient de capsule direct voor gebruik in de Inhalator Ingelheim geplaatst te worden. Indien noodzakelijk kan deze stap tot 1 dag voor gebruik uitgevoerd worden.

Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Atrovent Inhaletten op de juiste manier te gebruiken.

#### **1. Openen van de Inhalator Ingelheim**

Mondstuk (witte deel) openklappen

#### **2. Vullen van de Inhalator Ingelheim**

Stop een capsule in de opening en sluit de Inhalator Ingelheim.

#### **3. Perforeren van de capsule**

Druk de witte knop helemaal in. Hierdoor wordt de capsule in de Inhalator Ingelheim op twee plaatsen doorgeprikt. Laat de knop vervolgens los. Het poeder uit de capsule kan nu geïnhaleerd worden. **Belangrijk!** Tijdens het perforeren van de capsule moet het mondstuk van de Inhalator Ingelheim **naar boven** gericht zijn omdat anders de kans groot is dat er maar één gaatje in de capsule wordt geprikt in plaats van twee.

#### **4. Inhalatie**

Adem zo volledig mogelijk uit. Steek het mondstuk tussen de lippen en adem door de Inhalator Ingelheim langzaam, diep en krachtig in. Let er op dat tijdens het inhaleren de schouders **niet** opgetrokken worden. Herhaal deze procedure twee maal. De capsule is dan in het algemeen leeg. Adem niet door de Inhalator Ingelheim uit, omdat uw adem de binnenkant van de Inhalator Ingelheim dan zal bevochtigen.

#### **5. Verwijderen van de lege capsule**

Klap het mondstuk weer open. Houd de Inhalator Ingelheim met de opening naar beneden en schud de capsule er uit. Sluit de Inhalator Ingelheim vervolgens.

#### **6. Schoonmaken van de Inhalator Ingelheim**

Van tijd tot tijd moet de Inhalator Ingelheim met koud tot lauwwarm water worden schoongemaakt om achtergebleven poederresten te verwijderen. Tijdens het schoonmaken en het drogen moet de witte knop een aantal malen worden ingedrukt zodat ook de perforatienaalden worden gereinigd en gedroogd. De Inhalator Ingelheim niet gebruiken voordat hij geheel droog is. Met een haardroger (föhn) duurt dat ongeveer 2 minuten.

### **4.3 Contra-indicaties**

Atrovent Inhaletten 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 overgevoelighedsreacties kunnen optreden na toediening van Atrovent Inhaletten en uiten zich in zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, uitslag, bronchospasmen, oropharyngeaal oedeem en anafylaxe.

Er zijn enkele oculaire klachten gemeld (zoals mydriasis, verhoging van de intraoculaire druk, nauwe-kamerhoek-glaucoom, oogpijn) wanneer ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een bèta<sub>2</sub>-sympathicomimeticum, in de ogen was gekomen.

Patiënten dienen daarom duidelijk geïnstrueerd te worden over de juiste toediening van Atrovent Inhaletten. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat het inhalatiepoeder in de ogen terecht komt. In het bijzonder dienen patiënten met een verhoogd risico voor glaucoom te worden geadviseerd hun ogen te beschermen. Bij gebruik van de Inhalator Ingelheim is het echter niet waarschijnlijk dat het inhalatiepoeder in de ogen komt.

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.

Atrovent Inhaletten bevat 39,7 mg glucose per maximum aanbevolen dagelijkse dosis.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bèta<sub>2</sub>-sympathicomimetica en xantine bevattende producten kunnen het bronchusverwijdende effect versterken.

Atrovent Inhaletten 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.

#### **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 bijwerkingenprofiel 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 inhalatiepoeder in capsules (Atrovent Inhaletten). Naast de inhaletten zijn andere inhalatietherapieën (dosis aërosol en inhalatievloeistof) 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, met uitzondering van de lokale bijwerkingen, is gebaseerd op klinische studies met in totaal 3250 patiënten. De incidentie van de lokale bijwerkingen is gebaseerd op de klinische studies met Atrovent Inhaletten aangezien de gegevens van Atrovent Inhaletten aanzienlijke verschillen vertoonden ten opzichte van de andere toedieningsvormen.

Bijwerkingen zijn grotendeels toe te schrijven aan de farmacologische effecten van ipratropiumbromide.

### b) *Tabel van bijwerkingen*

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie*</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Urticaria	soms
Anafylactische reacties	zelden
Angioneurotisch oedeem	zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Duizeligheid	vaak
Hoofdpijn	vaak
<b>Oogaandoeningen</b>	
Verstoring van de oogaccommodatie (o.a. wazig zien)	soms
Glaucoom	soms
Oogpijn	zelden
Mydriasis	zelden
Verhoogde oogdruk	zelden
<b>Hartaandoeningen</b>	
Versnelde hartslag	zelden
Hartkloppingen	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden
Atriumfibrilleren	zelden
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Hoest	zeer vaak
Keelontsteking	zeer vaak
Bronchospasme ten gevolge van inhalatie	zelden
Laryngospasme	soms
Heesheid	vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Droge mond,	vaak
Ontregeling van de gastro-intestinale motiliteit (verstopping, diarree, overgeven)	vaak
Smaak veranderingen	soms
Misselijkheid	soms
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
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%  
zeer vaak >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 met 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 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 chronische obstructive pulmonary disease (COPD), zoals chronische bronchitis en emfyseem, traden binnen 15 minuten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV<sub>1</sub> en FEF<sub>25-75%</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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**

Het therapeutische effect van Atrovent wordt veroorzaakt door een lokale reactie in de luchtwegen. Daarom lopen de tijdspaden van bronchusverwijdingen en systemische farmacokinetische parameters niet parallel.

Na orale inhalatie slaat in het algemeen 10 tot 30% van de dosis, afhankelijk van de inhalatie-techniek, neer in de longen. Het grootste deel van de dosis wordt doorgeslikt en volgt de gastro-intestinale route.

Als gevolg van de verwaarloosbare gastro-intestinale absorptie van ipratropiumbromide bedraagt de biologische beschikbaarheid van de doorgeslikte dosis 2 tot 4 %. Dit deel van de dosis draagt nauwelijks bij aan de plasmaconcentratie van het actieve bestanddeel. Het deel van de dosis dat in de longen neerslaat bereikt de circulatie snel (binnen enkele minuten) en heeft een bijna complete systemische beschikbaarheid.

De farmacokinetische parameters voor het werkzame 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  $\pm 4,6$  l/kg).

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.

## **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**

Naast het actieve ingrediënt bevat de capsule als hulpstof glucose. De capsules zijn van gelatine, met de kleurstoffen titaandioxide (E171), indigotine (E132) en ijzeroxides geel en zwart (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25°C. In de kartonnen omverpakking bewaren.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Al/polyamide strips

PVC/PVDC/Al strips

Verpakking met 30 of 100 capsules. De bovenste helft van de capsules is donker olijfgroen en de onderste helft is licht olijfgroen.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikt 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**

Atrovent Inhaletten, inhalatiepoeder in harde capsule is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 11565.

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

4 juni 1986

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedeeltelijke herziening rubriek 4.8: goedkeuring 30 maart 2009