

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.

De dosering dient individueel te worden vastgesteld; tijdens de behandeling dienen de patiënten onder medische controle te staan. Aangeraden wordt om zowel bij een acute aanval als bij onderhoudstherapie de geadviseerde dosis niet te overschrijden. Indien de behandeling niet leidt tot een aanzienlijke verbetering, of als de toestand van de patiënt verergerd, 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 verneveloplossing 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

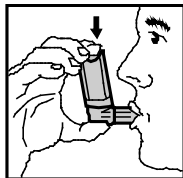
Lees de gebruiksaanwijzing zorgvuldig door om het juiste gebruik te garanderen. Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Atrovent dosis-aërosol op de juiste manier te gebruiken.

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.

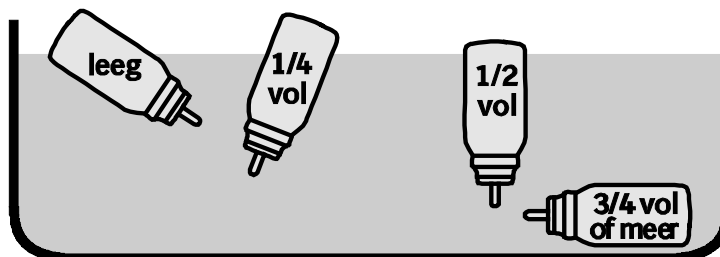


figuur 1

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.

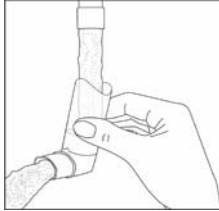
De inhoud van het spuitbusje kan als volgt geschat worden:

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

Maak het mondstuk ten minste een keer per week schoon. Het is belangrijk het mondstuk schoon te houden zodat er geen geneesmiddel achterblijft wat de verstuiver kan



Figuur 3

blokkeren. Haal voor het schoonmaken het spuitbusje uit het mondstuk en verwijder de dop. Spoel het mondstuk door met warm water (figuur 3). Schudt het mondstuk na het schoonmaken uit en laat het opdrogen zonder het te verwarmen. Als het mondstuk droog is, plaats dan het spuitbusje en de dop weer terug.

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.

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 of bestaande urine-afvoersysteem obstructies (bv. 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 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-kamerhoekglaucoom, 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. Atrovent dosis-aërosol wordt handmatig via een mondstuk toegediend, waardoor het risico dat er nevel in de ogen komt beperkt is. Toch is voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat er nevel in de ogen terechtkomt.

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-kamerhoekglaucoom. 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 Vruchtbaarheid, 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 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.

Vruchtbaarheid

Preklinische studies met ipratropiumbromide hebben geen nadelige effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek). Er zijn geen klinische vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar voor ipratropiumbromide.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

De effecten op de rijvaardigheid of het bedienen van machines zijn niet onderzocht. Echter, patiënten dienen te worden geadviseerd dat zij bij gebruik van Atrovent bijwerkingen kunnen ervaren zoals duizeligheid, verstoring van de oogaccommodatie, mydriasis en wazig zien. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten deze bijwerkingen ervaren dienen zij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

Bijwerkingen zijn grotendeels toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen van Atrovent. Zoals bij alle inhalatietherapieën kan Atrovent symptomen van lokale irritatie veroorzaken. De gerapporteerde incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op gegevens uit klinische studies en farmacovigilantie nadat het product op de markt was gebracht.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies waren duizeligheid, hoofdpijn, irritatie aan de keel, hoesten, droge mond, ontregeling van de gastro-intestinale motiliteit (verstopping, diarree, overgeven) en misselijkheid.

b) Tabel van bijwerkingen

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Orgaansysteem	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	soms
Anafylactische reacties	soms
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	vaak
Hoofdpijn	vaak
Oogaandoeningen	
Wazig zien)	soms
Glaucoom	soms
Oogpijn	soms
Mydriasis	soms
Verhoogde oogdruk	soms
Visuele halo's	soms
Conjunctivale hyperemie	soms
Cornea oedeem	soms
Accommodatiestoornis	zelden
Hartaandoeningen	
Hartkloppingen	soms
Supraventriculaire tachycardie	soms
Atriumfibrilleren	zelden
Versnelde hartslag	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	vaak
Irritatie aan de keel	vaak
Bronchospasme (paradoxaal)	soms
Laryngospasme	soms
Faryngeaal oedeem	soms
Droge keel	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Droge mond,	vaak
Ontregeling van de gastro-intestinale motiliteit	vaak
Misselijkheid	vaak
Diarree	soms
Verstopping	soms
Overgeven	soms
Stomatitis	soms
Mond oedeem	soms
Smaakveranderingen	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Pruritus	soms
Huiduitslag	soms
Angio-oedeem	soms
Urticaria	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineretentie	soms

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 quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympatholytische) 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 Ca^{2+} , die door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren op bronchiaal glad spierweefsel veroorzaakt wordt. Het vrijkomen van Ca^{2+} wordt gemedieerd door het second messenger systeem dat bestaat uit inositol trifosfaat (IP3) en diacylglycerol (DAG).

Bronchusverwijding na inhalatie van Atrovent (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 op, bereikten een piek binnen 1 – 2 uur en hielden in de meeste patiënten tot 4-6 uur aan.

In een gecontroleerd 90 dagen onderzoek bij patiënten met bronchospasmen geassocieerd met astma deden zich bij 51% van hen aanzienlijke verbeteringen van de longfunctie voor (toename van FEV₁ met 15%).

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

Het therapeutisch effect wordt veroorzaakt door lokale activiteit in de luchtwegen. De tijdslijnen van bronchusverwijding en systemische farmacokinetiek lopen niet parallel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale inhalatie wordt het werkzaam bestanddeel zeer snel opgenomen. De piekplasmaconcentratie wordt in 10-20 minuten na inhalatie bereikt. Na inhalatie komt 10 tot 30% in de longen terecht, afhankelijk van de formulering en de inhalatietechniek. Het grootste deel van de dosis wordt ingeslikt en gaat door het maag-darmkanaal. De totale systemische biologische beschikbaarheid van orale en inhalatie dosis wordt geschat op respectievelijk 2% en 7 tot 28%. Het deel van de dosis ipratropium dat wordt ingeslikt draagt daarom niet wezenlijk bij aan de systemische blootstelling.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van ipratropiumbromide is gering (minder dan 20%). De quaternaire ipratropiumamine passeert de bloed-hersenbarrière niet. Het distributievolume (V_z) is 338 L (overeenkomend met $\pm 4,6$ L/kg).

Eliminatie

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 1,6 uur. De belangrijkste metabolieten in de urine binden zich slechts in geringe mate aan de muscarinereceptor. De totale klaring van het werkzaam bestanddeel is 2,3 L/minuut. Ongeveer 40% van de klaring is renaal (0,9 L/min.) en 60% hepatometabolisch (1,4 L/min.). De cumulatieve renale klaring van ipratropiumbromide gedurende 24 uur was met HFA 134a of CFC drijfgas respectievelijk ongeveer 12% en 10%.

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 bevroering.

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

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

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 betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1, 5.2, 6.1, 6.2: 24 maart 2011