

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 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 verergert, dient er medisch advies te worden ingewonnen om een nieuw behandelingsplan op te stellen.

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

Wijze van toediening

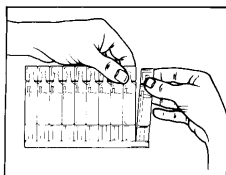
Lees de gebruiksaanwijzing zorgvuldig door om het juiste gebruik te garanderen.

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.

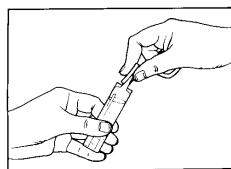
Atrovent Unit Dose kan zowel onverdund als verdund met fysiologische zoutoplossing geïnhaleerd worden. De hoeveelheid fysiologische zoutoplossing is afhankelijk van de te gebruiken vernevelingsapparatuur.

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:

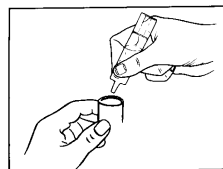
1. Maak het vernevelapparaat klaar volgens de gebruiksaanwijzing.
2. Verwijder een flacon van de strip zoals aangegeven in figuur 1.
3. Open de plastic flacon door de sluiting te draaien zoals aangegeven in figuur 2.
4. Vul het reservoir van de vernevelaar zoals aangegeven in figuur 3.
5. Vul indien 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-kamerhoekglaucoom, 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 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-kamerhoekglaucoom, oogpijn) wanneer 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-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

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

Het risico op het optreden van acuut glaucoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van nauwe-kamerhoekglaucoom kan verhoogd zijn wanneer ipratropiumbromide en bèta-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 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, 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 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.

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 om 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 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 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.

Het bronchusverwijdend effect van Atrovent bij de behandeling van acuut bronchospasme geassocieerd met astma is aangetoond in studies bij volwassenen en kinderen ouder dan zes jaar. In de meeste van deze studies werd Atrovent gelijktijdig toegediend met een inhalatie bèta-agonist.

Hoewel er slechts gelimiteerde gegevens zijn, is aangetoond dat Atrovent een therapeutisch effect heeft bij de behandeling van bronchospasmen geassocieerd met virale bronchiolitis en bronchopulmonaire dysplasie in jonge en hele jonge kinderen.

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

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