

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atrovent Unit Dose 250 microgram/2 ml, verneveloplossing.

Atrovent Unit Dose 500 microgram/2 ml, verneveloplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Atrovent Unit Dose 250 microgram/2 ml:

1 plastic flacon bevat 2 ml verneveloplossing.

1 ml verneveloplossing bevat 130,5 µg ipratropiumbromidemonohydraat, overeenkomend met 125 µg watervrij ipratropiumbromide.

Atrovent Unit Dose 500 microgram/2 ml:

1 plastic flacon bevat 2 ml verneveloplossing.

1 ml verneveloplossing bevat 261 µg ipratropiumbromidemonohydraat, overeenkomend met 250 µg watervrij ipratropiumbromide.

Voor de 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.).

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

Atrovent Unit Dose verneveloplossing kan tevens worden gebruikt bij longfunctieonderzoek ter bepaling van de reversibiliteit van de bronchusobstructie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om in geval van acute of snel verergerende dyspneu (benauwdheid) onmiddellijk een arts te raadplegen.

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.

Dosering

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.

Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doseringen geadviseerd:

Onderhoudsbehandeling:

Volwassenen (inclusief ouderen) en adolescenten > 12 jaar:
500 µg (1 unit dose 500 µg van 2 ml) 3 tot 4 maal daags. Atrovent Unit Dose kan samen met een bèta₂-sympathicomimeticum worden toegediend.

Acute aanval:

Volwassenen (inclusief ouderen) en adolescenten > 12 jaar:
500 µg (1 unit dose 500 µg van 2 ml); meerdere doses kunnen 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 2 mg watervrij ipratropiumbromide bij volwassenen of adolescenten > 12 jaar dienen onder medisch toezicht te worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Onderhoudsbehandeling of acute aanvallen

Kinderen van 6-12 jaar:

250 µg (1 plastic flacon 250 µg van 2 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 < 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 250 µg van 2 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 watervrij ipratropiumbromide bij kinderen onder de 12 jaar dienen onder medisch toezicht te worden gegeven.

Wijze van toediening

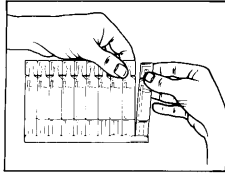
Lees de gebruiksaanwijzing zorgvuldig door om het juiste gebruik te garanderen.

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.

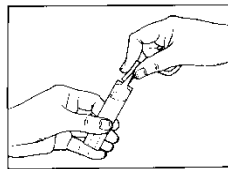
Atrovent Unit Dose in beide sterktes kan zowel onverdund als verdund met fysiologische zoutoplossing geïnhaleerd worden. De hoeveelheid fysiologische zoutoplossing is voor beide producten afhankelijk van de te gebruiken vernevelingsapparatuur.

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

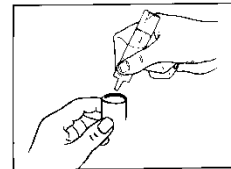
1. Maak het vernevelapparaat klaar volgens de gebruiksaanwijzing.
2. Verwijder een flacon van de strip zoals aangegeven in figuur 1.
3. Open de plastic flacon door de sluiting te draaien zoals aangegeven in figuur 2.
4. Vul het reservoir van de vernevelaar zoals aangegeven in figuur 3.
5. Verdun indien nodig met een fysiologische zoutoplossing tot een eindvolume van 2-4 ml (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 fysiologische zoutoplossing is afhankelijk van de te gebruiken vernevelingsapparatuur. Dit mengsel dient niet boven de 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 is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor atropine, atropinederivaten (zoals het werkzame bestanddeel ipratropiumbromide) of andere bestanddelen van het product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Paradoxe bronchospasmen

Zoals met alle inhalatiegeneesmiddelen, kan Atrovent leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Atrovent onmiddellijk worden stopgezet en te worden vervangen door een alternatieve therapie.

Oculaire klachten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aanleg voor een nauwe-kamerhoek-glaucoom, alhoewel het optreden van systemische anticholinerge bijwerkingen bij deze toedieningsweg uiterst onwaarschijnlijk is. Er zijn enkele oculaire klachten gemeld (o.a. mydriasis, verhoogde oogdruk, nauwe-kamerhoek-glaucoom, oogpijn) wanneer ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een bèta₂-sympathicomimeticum, in de ogen was gekomen.

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.

Patiënten dienen daarom duidelijk geïnstrueerd te worden over de juiste toediening van de Atrovent Unit Dose.

Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat de vloeistof of de nevel in de ogen terechtkomt. 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.

Effect op de nieren en urinewegen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande obstructies in het urine-afvoersysteem (bv. prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals), alhoewel het optreden van systemische anticholinerge bijwerkingen bij deze toedieningsweg uiterst onwaarschijnlijk is.

Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Chronisch gebruik van Atrovent gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt chronisch gebruik van Atrovent gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

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

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 preklinisch veiligheidsonderzoek'). Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ipratropiumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar het is onwaarschijnlijk dat het kind ipratropiumbromide in relevante hoeveelheden opneemt, met name wanneer dit per inhalatie wordt toegediend. Het is echter aan te raden om voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van Atrovent bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

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

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.

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 $< 1/1.000$).

<i>Systeem Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm</i>	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

<i>Systeem Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm</i>	Frequentie
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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatie medicatie, anticholinergica, ATC-code: R03B B01.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympatholytische) eigenschappen. In niet-klinisch 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).

De verwijding van de bronchiën die optreedt na inhalatie van Atrovent (ipratropiumbromide) is voornamelijk een receptorspecifiek, lokaal effect en geen systemisch effect.

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

Klinische studies

Het bronchusverwijdend effect van Atrovent bij de behandeling van acuut bronchospasme geassocieerd met astma is aangetoond in studies bij volwassenen en kinderen > 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.

In gecontroleerde onderzoeken van 85-90 dagen bij patiënten met bronchospasmen geassocieerd met chronic obstructive pulmonary disease (COPD) trad binnen 15 minuten significante verbetering in de longfunctie op, werd een piek bereikt binnen 1-2 uur en deze hield 4-6 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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.

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

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

Biotransformatie

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis gemetaboliseerd, waarvan het grootste deel waarschijnlijk door middel van oxidatie in de lever.

De bekende metabolieten, die worden gevormd door middel van hydrolyse, dehydratie of eliminatie van de hydroxymethylgroep in de functionele tropinezuurgroep, tonen erg weinig tot geen affiniteit voor de muscarinereceptor en dienen als onwerkzaam te worden beschouwd.

Eliminatie

De halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase bedroeg ongeveer 1,6 uur. De totale klaring van het werkzaam bestanddeel is 2,3 L/minuut. Ongeveer 40% van de klaring is renaal (0,9 L/min.). Na inhalatie van ipratropiumbromide-aerosol was de cumulatieve renale klaring van ipratropiumbromide gedurende 24 uur ongeveer 12%.

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 2 ml. Verpakt in kartonnen omdoos per 60 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient 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
0800-2255889

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

Atrovent Unit Dose 250 microgram/2 ml	RVG 16015
Atrovent Unit Dose 500 microgram/2 ml	RVG 12869

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

Datum van eerste verlening van de vergunning voor RVG 16015: 26 oktober 1993
Datum van laatste verlenging voor RVG 16015: 26 oktober 2013

Datum van eerste verlening van de vergunning voor RVG 12869: 30 november 1988
Datum van laatste verlenging voor RVG 12869: 30 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2: 15 juni 2016