

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
(CCDS 0260-02)
(24.01.2023)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atrovent® 0,25 mg/2 ml verneveloplossing
Atrovent® 0,50 mg/2 ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Atrovent 0,25 mg/2 ml verneveloplossing:
2 ml oplossing bevat 0,261 mg ipratropiumbromide monohydraat
(=0,25 mg watervrij ipratropiumbromide).

Atrovent 0,50 mg/2 ml verneveloplossing:
2 ml oplossing bevat 0,522 mg ipratropiumbromide monohydraat
(=0,50 mg watervrij ipratropiumbromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atrovent is aangewezen bij volwassenen en kinderen voor de symptomatische behandeling van bronchospasmen bij chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen, zoals astmatische bronchitis, chronisch obstructieve bronchitis en emfyseem.

In combinatie met inhalatie- β 2-sympathicomimetica is Atrovent ook aangewezen voor de behandeling van acute bronchospasmen bij chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen, met inbegrip van chronische bronchitis en astma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet door de behandelende arts aangepast worden, volgens de ernst van de symptomen, de leeftijd van de patiënt en de verkregen klinische respons. Tijdens de behandeling moet de patiënt onder medisch toezicht staan. Aangeraden wordt om zowel bij een acute aanval als bij chronische behandeling, de dagelijks aanbevolen dosering niet te overschrijden.

Als de behandeling niet de gehoopte verbetering oplevert of als de toestand van de patiënt verergert, moet medisch advies worden ingewonnen om een nieuw behandelingsschema op te stellen. De patiënt moet geïnformeerd worden dat hij, in geval van acute of snel verergerende dyspneu, onmiddellijk een arts moet raadplegen.

Een monodosis ampul bevat ofwel 0,25 mg ipratropiumbromide/2 ml, ofwel 0,50 mg ipratropiumbromide/2 ml.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Atrovent® 0,25 mg/2 ml verneveloplossing

Chronische behandeling en behandeling van acute aanval

- Volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten) en jongeren > 12 jaar: 1 à 2 monodosis ampullens 3 tot 4 maal per dag
 - Kinderen van 6 tot 12 jaar: 1 monodosis ampul 3 tot 4 maal per dag
- De dosis kan worden herhaald tot stabilisatie optreedt: de arts bepaalt de duur van de tussenpoos tussen de verschillende toedieningen. De dosering kan ook afhangen van het gebruikte type inhalator.

Atrovent kan samen met bèta-mimetica in een oplossing voor inhalatie toegediend worden. Dagdoses hoger dan 1 mg van watervrij ipratropiumbromide (4 monodosis ampullen van 0,25 mg/2 ml) bij kinderen van ≤ 12 jaar mogen uitsluitend worden toegediend onder medisch toezicht.

- Kinderen < 6 jaar: 1 monodosis ampul
Omwille van de slechts beperkt beschikbare informatie over deze leeftijdsgroep, moet de aanbevolen dosis worden toegediend onder medisch toezicht.
De dosis kan worden herhaald tot stabilisatie optreedt: de arts bepaalt de duur van de tussenpoos tussen de verschillende toedieningen.
Atrovent kan samen met bèta-mimetica in een oplossing voor inhalatie toegediend worden.

Atrovent® 0,50 mg/2 ml verneveloplossing voor vernevelapparaat

Chronische behandeling

- Volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten) en jongeren > 12 jaar: 1 monodosis ampul 3 tot 4 maal per dag

Behandeling van acute aanval

- Volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten) en jongeren > 12 jaar: 1 monodosis ampul
De dosis kan worden herhaald tot stabilisatie optreedt: de arts bepaalt de duur van de tussenpoos tussen de verschillende toedieningen. Atrovent kan samen met bèta-mimetica in een oplossing voor inhalatie toegediend worden.
Dagdoses hoger dan 2 mg watervrij ipratropiumbromide (4 monodosis ampullen van 0,50 mg/2 ml) bij volwassenen en jongeren van > 12 jaar mogen uitsluitend worden toegediend onder medisch toezicht.

Wijze van toediening

Lees deze instructies zorgvuldig door om een juiste toediening te garanderen.

- De oplossing is uitsluitend bestemd voor inhalatie door middel van geschikte vernevelapparaat en mag niet worden ingeslikt of geïnjecteerd.
- De monodosis ampullen moeten worden verdund met fysiologische serum tot een volume van 2 tot 4 ml wordt verkregen. De duur van de inhalatie kan worden aangepast door het verdunningsvolume te laten variëren.
- Atrovent verneveloplossing wordt door middel van vernevelapparaat. De oplossing kan ook door een debiet van zuurstof (6 à 8 l/min) uitgestoten worden .

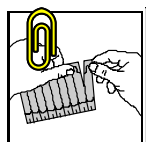


fig. 1

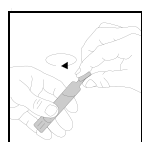


fig. 2

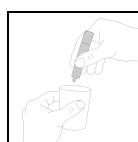


fig. 3

1. De inhalator klaarmaken volgens de instructies van de fabrikant of de arts.
2. Een monodosis ampul van het geheel verwijderen (fig. 1).
3. Het monodosis ampul openen door het bovenste gedeelte al draaiende los te maken (fig. 2).
4. De inhoud ledigen in het inhalatorreservoir en de verdunner toevoegen (fig. 3).
5. De inhalator volgens de instructies gebruiken.
6. Na gebruik, eventuele resten van de oplossing verwijderen en het apparaat reinigen.

Aangezien de monodosis ampul geen bewaarmiddel bevat, is het erg belangrijk om hem onmiddellijk na opening te gebruiken en voor elke nieuwe verneveling een nieuwe monodosis ampul te gebruiken om microbiële contaminatie te vermijden. Monodosis ampullen die gedeeltelijk gebruikt werden, die geopend of beschadigd zijn, moeten worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor atropine of de derivaten daarvan (zoals de werkzame stof, ipratropiumbromide), of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties kunnen onmiddellijk optreden na het gebruik van Atrovent, zoals zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, rash, bronchospasme, orofaryngeaal oedeem en anafylaxie.

Paradoxe bronchospasmen

Net zoals elk geïnhaleerd geneesmiddel kan Atrovent mogelijk levensbedreigende paradoxale bronchospasmen veroorzaken. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Atrovent onmiddellijk worden stopgezet en worden vervangen door een alternatieve behandeling.

Oculaire complicaties

Atrovent moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die aanleg hebben voor afgesloten-kamerhoekglaucoom.

In enkele zeldzame gevallen werden oogklachten gemeld (mydriasis, verhoogde oogdruk, afgesloten-kamerhoekglaucoom, oogpijn) wanneer een verstuiwing van ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een bèta 2-sympathicomimetica per ongeluk in contact met de ogen was gekomen.

Als oogpijn, wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden tegelijk voorkomen met rode ogen (toe te schrijven aan de congestie bij conjunctivitis en aan oedeem van de cornea), kan het gaan om symptomen van acuut afgesloten-kamerhoekglaucoom. Wanneer dit geheel van symptomen optreedt, is het nodig een behandeling in te stellen met een collyrium dat een myoticum bevat en onmiddellijk het advies van een specialist in te winnen.

De patiënten moeten duidelijke instructies krijgen over de manier waarop Atrovent correct moet worden toegediend. Men moet vermijden dat de oplossing of de verstuiwing in de ogen terecht komt. Aanbevolen wordt om de vernevelingsoplossing toe te dienen via een mondstuk. Wanneer een vernevelmasker wordt gebruikt, moet dit perfect aansluiten op het gezicht van de patiënt. Vooral patiënten die aanleg hebben voor glaucoom moeten speciaal worden verwittigd dat ze hun ogen moeten beschermen.

Effect op de nieren en urinewegen

Atrovent moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een vooraf bestaande verstopping van de urinewegen (bijvoorbeeld prostaathyperplasie of obstructie ter hoogte van de hals van de urineblaas).

Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen

Patiënten met cystische fibrose (mucoviscidose) kunnen gevoeliger zijn voor gastro-intestinale motiliteitsstoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Langdurige gelijktijdig gebruik van geïnhaleerd Atrovent met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt langdurig gelijktijdig gebruik van Atrovent met andere anticholinergica niet aanbevolen.

Bèta 2-sympathicomimetica en xanthinederivaten kunnen het bronchusverwijdend effect versterken. Het risico op acuut glaucoom bij patiënten met een voorgeschiedenis van afgesloten-kamerhoekglaucoom kan verhoogd zijn wanneer ipratropiumbromide en bèta-sympathicomimetica gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ipratropiumbromide bij zwangere vrouwen.

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van Atrovent tijdens de zwangerschap te vermijden, hoewel bij dierproeven geen directe of indirecte schadelijke effecten op de

voortplanting zijn vastgesteld na inhalatie of intranasale toepassing van doses die ver boven de voor de mens aanbevolen doses liggen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ipratropiumbromide en de metabolieten daarvan worden uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel de niet-vetoplosbare quaternaire kationen in de moedermelk terechtkomen, is het onwaarschijnlijk dat ipratropiumbromide de zuigeling in voldoende hoeveelheid bereikt om een bijwerking te veroorzaken wanneer het intrasasaal wordt toegediend.

Een risico voor neonaten/zugelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden beslist om de borstvoeding te staken of om de behandeling met Atrovent te onderbreken, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw tegen elkaar moeten worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van ipratropiumbromide op de vruchtbaarheid. Tijdens niet-klinische studies met ipratropiumbromide werd geen enkel ongewenst effect op de vruchtbaarheid vastgesteld (zie rubriek “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van ipratropiumbromide op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet er echter op worden gewezen dat ongewenste effecten zoals duizeligheid, verstoring van de oogaccommodatie, mydriase en wazig zicht kunnen optreden bij een behandeling met Atrovent. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van Atrovent. Zoals bij elke topische behandeling kan Atrovent lokale irritatie veroorzaken. Op basis van gegevens uit klinische studies en van de geneesmiddelenbewaking werden bijwerkingen vastgesteld tijdens de gebruikperiode na de goedkeuring van het geneesmiddel.

Overzicht van het veiligheidsprofiel De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies gemeld werden, zijn: hoofdpijn, irritatie van de keel, hoest, droge mond, stoornissen van de maag-darmmotiliteit (met inbegrip van constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

Overzicht in tabelvorm van bijwerkingen Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, volgens de volgende conventie: zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten); vaak (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten); soms (bij 1 tot 10 op de 1.000 patiënten); zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten); zeer zelden (minder dan 1 op de 10.000 patiënten).

Immuunsysteemaandoeningen

soms: anafylactische reactie, overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen

vaak: hoofdpijn
soms: duizeligheid

Oogaandoeningen

soms: accommodatiestoornissen, mydriasis, verhoogde oogdruk, glaucoom, oogpijn, wazig zicht, halo, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem

Hartaandoeningen

soms: supraventriculaire tachycardie, atriumfibrilleren, versnelde hartslag
zelden: hartkloppingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: irritatie van de keel, hoest
soms: droge keel, bronchospasmen, paradoxale bronchospasmen, laryngospasme, faryngeaal oedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

soms: droge mond, misselijkheid, stoornissen van de maag-darmmotiliteit, zwelling van de mond, stomatitis, diarree, constipatie, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: huiduitslag, angio-oedeem
zelden: urticaria, pruritus

Nier- en urinewegaandoeningen

soms: urineretentie

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Geneesmiddelenbewaking
Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er werden geen specifieke symptomen van overdosering waargenomen. Door de brede therapeutische index van ipratropium en het topische karakter van de inhalatietoepassing van Atrovent hoeft men niet bang te zijn voor het optreden van ernstige anticholinerge symptomen. Lichte en voorbijgaande systemische manifestaties van anticholinerge activiteit, zoals een droge mond, visuele accommodatiestoornissen en tachycardie, kunnen optreden bij overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anticholinergicum.
ATC-code: R03B B01

Werkingsmechanisme

Ipratropiumbromide, een quaternaire ammoniumverbinding, is een stof met anticholinerge eigenschappen. In niet-klinisch onderzoek werd aangetoond dat deze stof de door de nervus vagus gemedieerde reflexen remt door antagonisme van de werking van acetylcholine. Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire concentratie van Ca^{++} , die door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren van bronchiaal glad spierweefsel veroorzaakt wordt. Het vrijkomen van Ca^{++} wordt gemedieerd door het second messenger-systeem dat bestaat uit IP3 (inositol trifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

De luchtwegverwijding (bronchodilatatie) die optreedt na inhalatie van Atrovent is hoofdzakelijk een lokaal specifiek effect en geen systemisch effect.

Niet-klinische en klinische studies toonden geen schadelijke effecten van Atrovent op de mucussecretie van de luchtwegen, noch op de mucociliaire klaring of de gasuitwisselingen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde studies op 85-90 dagen bij patiënten met bronchospasme geassocieerd met chronische obstructieve longlijden (chronische bronchitis en emfyseem), treden significante verbeteringen in de longfunctie op binnen 15 minuten, met een piek na 1-2 uur en deze verbeteringen houden gedurende 4-6 uur aan.

Het bronchusverwijdend effect van Atrovent bij de behandeling van acute bronchospasmen geassocieerd met astma is aangetoond in studies bij volwassenen. In de meeste van deze studies werd Atrovent toegediend in combinatie met een geïnhaleerd bètasympathomimeticum.

Pediatrische patiënten

Het bronchusverwijdend effect van Atrovent bij de behandeling van acuut bronchospasme geassocieerd met astma is aangetoond in studies bij volwassenen en kinderen > 6 jaar. In de meeste van deze studies werd Atrovent toegediend in combinatie met een geïnhaleerd bètasympathomimeticum.

Hoewel de gegevens beperkt zijn, heeft Atrovent een therapeutisch effect aangetoond bij de behandeling van bronchospasme geassocieerd met virale bronchiolitis en bronchopulmonale dysplasie bij kleine kinderen en zuigelingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het therapeutisch effect van Atrovent wordt veroorzaakt door een lokale werking op de luchtwegen. De bronchusverwijding (farmacodynamisch effect) en de plasmaconcentratie (farmacokinetisch effect) die door Atrovent veroorzaakt worden, verlopen niet parallel in de tijd.

Na inhalatie wordt meestal 10 tot 30% van de dosis in de longen afgezet, afhankelijk van de formulering en de inhalatietechniek. Het grootste deel van de dosis wordt ingeslikt en gaat door het maag-darmkanaal.

Het deel van de dosis dat in de longen afgezet wordt, bereikt zeer snel de bloedstroom (binnen enkele minuten).

Cumulatieve uitscheiding door de nieren (0-24 uur) van de moederverbinding wordt geschat op minder dan 1% van de orale dosis en ongeveer 3-13% van de inhalatiedosis. Op basis van deze gegevens wordt de totale biologische beschikbaarheid van orale en geïnhaleerde doses ipratropiumbromide geschat op respectievelijk 2% en 7 tot 28%.

Wanneer hiermee rekening gehouden wordt, draagt het deel van de dosis ipratropiumbromide dat ingeslikt wordt niet relevant bij aan de systemische blootstelling.

Distributie

De farmacokinetische parameters die de beschikbaarheid van ipratropium beschrijven, werden berekend op basis van de plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Er is een snelle bifasische afname van de ipratropiumconcentratie in het plasma. Het distributievolume in steady state (V_{dss}) is ongeveer 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). De plasma-eiwitbinding van ipratropiumbromide is gering (minder dan 20%). Niet-klinische gegevens tonen aan dat het quaternaire ipratropiumamine niet doorheen de placenta of de bloed-hersenbarrière kan dringen. De gekende metabolieten vertonen weinig of geen affiniteit voor de muscarinereceptor en moeten als ineffectief worden beschouwd.

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 worden gevormd door middel van hydrolyse, dehydratie of eliminatie van de hydroxymethylgroep in de functionele tropinezuurgroep.

Eliminatie

De halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase bedroeg ongeveer 1,6 uur.

De totale klaring van ipratropium is 2,3 l/minuut en de renale klaring is 0,9 l/min.

In een studie over de uitscheidingsbalans bedroeg de cumulatieve renale uitscheiding (6 dagen) van de productgerelateerde radioactiviteit (inclusief de moederverbinding en alle andere metabolieten) 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie.

De totale radioactiviteit die wordt uitgescheiden via de feces is 88,5 % na orale toediening en 69,4 % na inhalatie. Bijgevolg vindt de uitscheiding van het grootste deel van de productgerelateerde radioactiviteit na intraveneuze toediening plaats via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van productgerelateerde radioactiviteit (moederverbinding en metabolieten) is 3,6 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingsfuncties, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride - zoutzuur - gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het mengen van Atrovent-oplossingen en dinatriumcromoglycaat-oplossingen moet worden vermeden vanwege het risico van precipitatie (fysieke onverenigbaarheid).

De Atrovent-oplossing is fysisch-chemisch verenigbaar met fysiologische serum (verdunding), bèta 2-sympathicomimetica als verneveloplossing, broomhexineoplossing, ambroxoloplossing, fosfaatbufferoplossing van pH 6,5 ...

6.3 Houdbaarheid

Atrovent 0,25 mg/2 ml verneveloplossing: 2 jaar

Atrovent 0,50 mg/2 ml verneveloplossing: 2 jaar

De afkorting "EXP." (vervaldatum) op de verpakking vermeldt de datum vanaf wanneer de validiteit van het product niet meer verzekerd is (de eerste 2 cijfers geven de maand aan, de volgende het jaar - de vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren bij een temperatuur tussen 15 °C en 25 °C, beschermt tegen licht.

De oplossingen in de vernevelapparaten moeten dagelijks worden vervangen.

Zodra de monodosis ampul geopend is, moet hij onmiddellijk worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Atrovent 0,25 mg/2 ml verneveloplossing, voor onmiddellijk gebruik (zonder bewaarmiddel), dozen van 20, 60 of 120 (2x60) monodosis ampullen.
- Atrovent 0,50 mg/2 ml verneveloplossing, voor onmiddellijk gebruik (zonder bewaarmiddel), dozen van 20, 60 of 120 (2x60) monodosis ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zodra de monodosis ampul geopend is, moet hij onmiddellijk worden gebruikt via inhalatie. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient overeenkomstig lokale voorschriften vernietigd te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim SComm
Arnaud Fraiteurlaan 15-23
1050 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atrovent® 0,25 mg/2 ml verneveloplossing: BE165776
Atrovent® 0,50 mg/2 ml verneveloplossing: BE165785

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning:
 - 0,25 mg/2 ml oplossing: 07/06/1994
 - 0,50 mg/2 ml oplossing: 07/06/1994
- B. Datum van laatste verlenging: 11 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2023