

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atrovent® HFA 20 mcg/verstuiving
Aërosol, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Watervrij ipratropiumbromide 20 mcg (= 21 mcg ipratropiumbromide monohydraat).

Dit geneesmiddel bevat 8 mg alcohol (ethanol) per inhalatie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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 gewenste 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.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Chronische behandeling

- *Volwassenen*: 2 verstuivingen, 3 tot 4 maal per dag

Een behoefte aan hogere doses wijst erop dat aanvullende therapeutische modaliteiten nodig kunnen zijn. Een totale dagelijkse dosis van 12 verstuivingen mag over het algemeen niet worden overschreden.

Voor de behandeling van acute exacerbaties van chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen, kan het gebruik van Atrovent monodosis oplossing aangewezen zijn.

Pediatrische patiënten

- *Kinderen > 6 jaar*: zie volwassenen.
- *Kinderen ≤ 6 jaar*: 1 tot 2 verstuivingen, 3 tot 4 maal per dag, uitsluitend op medisch voorschrift en onder toezicht van een volwassene.

Wijze van toediening:

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

Het is van essentieel belang voor het welslagen van de behandeling dat het busje onder druk correct gebruikt wordt.

Vóór het eerste gebruik: Activeer de klep tweemaal vóór het eerste gebruik. Als het apparaat gedurende meer dan 3 dagen niet meer gebruikt werd, wordt het aanbevolen de klep eenmaal te activeren.

Voor elk gebruik, volgende regels in acht nemen:

1. De beschermdop verwijderen.
2. Zo diep mogelijk uitademen (*los van het apparaat*).
3. Houd de inhalator vast zoals getoond in fig. 1 en sluit de lippen rond het mondstuk. De pijl en de onderkant van het busje moeten naar boven wijzen.

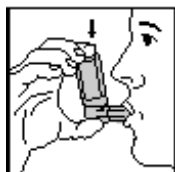


Fig. 1

4. Adem nu zo diep mogelijk in en druk tegelijkertijd eenmaal stevig op de metalen onderkant van de inhalator waardoor een afgemeten dosis vrijgegeven wordt. Houd uw adem gedurende enkele seconden in, verwijder het mondstuk en adem uit. Herhaal heel de procedure bij een tweede verstuiving.
5. Plaats de beschermdop opnieuw op het mondstuk.
6. Als het apparaat gedurende meer dan 3 dagen niet meer gebruikt werd, moet de klep eenmaal opnieuw worden geactiveerd.

Het busje onder druk van Atrovent HFA is niet doorzichtig. Daardoor is het onmogelijk te zien wanneer het leeg is. Het busje onder druk bevat 200 doses. Wanneer het op het etiket aangegeven aantal doses is gebruikt (meestal na 3 weken bij gebruik zoals aanbevolen) kan de houder nog een kleine hoeveelheid vloeistof lijken te bevatten. De inhalator moet echter worden vervangen, zodat u zeker weet dat u bij elke verstuiving de juiste hoeveelheid van uw geneesmiddel binnenkrijgt.

Reinig het mondstuk minstens 1 keer per week.

Het is belangrijk dat het mondstuk van uw inhalator proper blijft om te voorkomen dat product zich ophoopt en dat de spray blokkeert. Om te wassen, verwijder de beschermdop en neem het busje van het mondstuk. Wassen in warm water tot alle productresten en onzuiverheden verwijderd zijn.



Fig. 2

Nadat u deze hebt schoongemaakt, schudt u het mondstuk af en laat u deze aan de lucht drogen zonder een warmtebron te gebruiken. Zodra het mondstuk droog is, breng het busje en de beschermdop opnieuw aan.

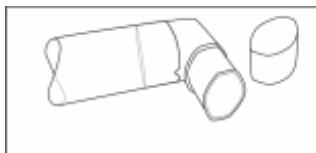


Fig. 3

Opgelet!

Het plastic mondstuk is speciaal ontworpen voor Atrovent HFA om te garanderen dat u altijd de juiste hoeveelheid van uw geneesmiddel binnenkrijgt. Deze mag niet gebruikt worden met het busje onder druk van een ander product. Anderzijds mag u het busje onder druk van ATROVENT HFA ook niet gebruiken met het mondstuk van een ander product.

Het busje staat onder druk en mag in geen geval met geweld geopend worden of blootgesteld aan temperaturen boven 50°C.

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 HFA mogelijk levensbedreigende paradoxale bronchospasmen veroorzaken. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Atrovent HFA onmiddellijk worden stopgezet en vervangen worden door een alternatieve behandeling.

Oculaire complicaties

Atrovent HFA 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 verstuiving 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 patiënt moet de nodige instructies krijgen voor een correct gebruik van Atrovent HFA.

Er moet op worden gelet dat de verneveloplossing niet in de ogen terechtkomt. Aangezien de oplossing manueel wordt toegediend via een mondstuk, is de kans dat de verneveloplossing in de ogen terechtkomt uiterst klein.

Effect op de nieren en urinewegen

Atrovent HFA moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden 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.

Dit geneesmiddel bevat 8 mg alcohol (ethanol) per verstuiving, d.i. 8 mg/0,05 ml. De hoeveelheid per verstuiving van dit geneesmiddel staat gelijk aan minstens 1 ml bier of 1 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbaar effect veroorzaken.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Als voorzorgsmaatregel vermijdt u bij voorkeur het gebruik van Atrovent HFA tijdens de zwangerschap te vermijden, hoewel bij dierproeven geen directe of indirecte schadelijke effecten op de voortplanting vastgesteld zijn na inhalatie 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. Het is onwaarschijnlijk dat ipratropiumbromide de zuigeling in voldoende hoeveelheid bereikt om een bijwerking te veroorzaken wanneer het via inhalatie wordt toegediend. Toch moet voorzichtigheid in acht worden genomen wanneer Atrovent HFA wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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 gewezen worden dat ongewenste effecten zoals duizeligheid, verstoring van de oogaccommodatie, mydriase en wazig zicht kunnen optreden bij een behandeling met Atrovent HFA. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen kunnen toegeschreven worden aan de anticholinerge eigenschappen van Atrovent HFA. Zoals bij elke topische behandeling kan Atrovent HFA lokale irritatie veroorzaken.

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).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Atrovent HFA tijdens klinische onderzoeken en na het in de handel brengen.

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.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 HFA 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 na inhalatie van Atrovent HFA optreedt is hoofdzakelijk een lokaal specifiek effect en geen systemisch effect.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Therapeutische equivalentie tussen de CFK- en HFA-formuleringen is aangetoond in behandelingen van 3 maanden bij volwassen astmapatiënten, COPD-patiënten en pediatrische astmapatiënten waarbij de CFC- en HFA-formuleringen werden vergeleken.

In gecontroleerde studies op 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 tot 6 uur aan.

In gecontroleerde studies op 90 dagen bij patiënten met bronchospasme geassocieerd met astma, werd een significante verbetering vastgesteld van de longfunctie (VEMS verhoogd met 15%) bij 51 % van de patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het therapeutisch effect van Atrovent HFA wordt veroorzaakt door een lokale werking op de luchtwegen. De bronchusverwijding (farmacodynamisch effect) en de plasmaconcentratie (farmacokinetisch effect) die door Atrovent HFA 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 werden berekend op basis van de plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Er is een snelle bifasische afname van de plasmaconcentratie vastgesteld. Het distributievolume in steady state (V_{dss}) is ongeveer 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). De plasma-eiwitbinding is gering (minder dan 20%). Het quaternaire ipratropiumamine kan niet doorheen de placenta of de bloed-hersenbarrière 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 plasmahalfwaardetijd van de actieve stof in de terminale eliminatiefase bedraagt 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 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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingsfuncties, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij citroenzuur - gezuiverd water - watervrij ethanol - tetrafluoroethaan - stikstof (inert gas).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Gebruik Atrovent HFA niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket, de doos en het busje na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven +30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Beschermen tegen licht, hitte en vorst.

Het Atrovent HFA busje staat onder druk: het mag niet doorboord worden, noch verbrand, noch blootgesteld aan temperaturen hoger dan 50°C (zon, verwarmingstoestel, ...).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Busje onder druk in inox van 10 ml, bevat 200 verstuivingen die elk een dosis van 20 mcg ipratropiumbromide bevatten.

Is ook verkrijgbaar als verneveloplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE240335
Luxemburg : 2007069342

- NN 0345222 : 10 ml (200 verstuivingen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14.10.2002
Datum van hernieuwing van de vergunning: 11.06.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 05/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 05/2026