

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
06.12.2023

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duovent® 0,5 mg/1,25 mg/4 ml Verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

4 ml oplossing bevat 0,522 mg ipratropiumbromide monohydraat (= 0,500 mg anhydrisch ipratropiumbromide) en 1,250 mg fenoterolhydrobromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duovent is een bronchusverwijder aangewezen bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar voor de symptomatische behandeling van een niet permanent beperkte luchtstroom bij astma (inclusief inspanningsastma) en bij chronisch obstructief longlijden (zoals chronische bronchitis, chronisch bronchiaal astma en longemfyseem).

Men moet er rekening mee houden dat een gelijktijdige anti-inflammatoire behandeling met bijvoorbeeld corticoïden nodig kan zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- De behandeling moet worden opgestart en toegediend onder medisch toezicht, bijvoorbeeld in het ziekenhuis. Thuisbehandeling kan in uitzonderlijke gevallen plaatsvinden (ernstige symptomen of ervaren patiënten die hogere doses nodig hebben) na overleg met een ervaren arts, wanneer een lage dosis van een snelwerkende bèta-agonist bronchusverwijder als Duovent HFA onvoldoende was om de symptomen te verlichten. De behandeling met de oplossing voor inhalatie via een nebulisator moet steeds gestart worden met de laagste dosis (1 ampul). In zeer ernstige gevallen kunnen twee ampullen nodig zijn om symptomen te verlichten. De behandeling moet stopgezet worden wanneer de symptomen voldoende verlicht zijn.

De volgende doses worden aanbevolen:

Acute episoden van bronchospasmen

Volwassenen (inclusief ouderen):

- In de meeste gevallen is één ampul voldoende om de spasmen te doen verdwijnen. In zeer ernstige gevallen kan de inhalatie van een 2^e ampul nodig zijn om symptomen te verlichten.

Pediatrie patiënten:

- Adolescenten ouder dan 12 jaar: zie volwassenen.
- Kinderen jonger dan 12 jaar: het gebruik is niet aangewezen.

Wijze van toediening

Voorzorgen te nemen vóór de toediening van het geneesmiddel

Bescherming van de ogen is nodig bij patiënten die gepredisposeerd zijn voor glaucoom (zie § "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

- Elke ampul is gebruiksklaar en moet niet worden verdund.
- De oplossing moet worden geïnhaleerd en is niet bestemd voor oraal of parenteraal gebruik.
- Duovent verneveloplossing in monodosissen wordt toegediend via een nebulisator of via een apparaat met intermitterende positieve druk.
- Blootstelling van de longen aan het geneesmiddel en de systemische blootstelling zijn afhankelijk van het type inhalator dat wordt gebruikt en kunnen hoger zijn dan na toediening van Duovent HFA aerosol oplossing.
- De oplossing mag eveneens worden gepulseerd met een stroom van zuurstof (6-8 l/min.).

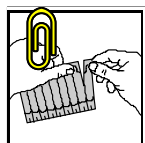


fig. 1

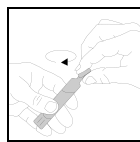


fig. 2

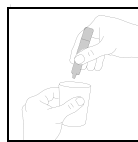


fig. 3

1. Maak het aerosolapparaat klaar volgens de instructies van de fabrikant of de arts.
2. Verwijder een ampul van de strip (fig. 1).
3. Open de ampul door het bovenste gedeelte eraf te draaien (fig. 2).
4. Ledig de volledige inhoud in het reservoir van het apparaat (fig. 3).
5. Gebruik het apparaat volgens de instructies.
6. Werp na gebruik de overgebleven oplossing van een vorige aerosolsessie weg en reinig het apparaat.

De oplossing bevat geen bewaarmiddelen. Om elke microbiële besmetting te vermijden, moeten de ampullen dan ook onmiddellijk na het openmaken worden gebruikt en moet men een nieuwe ampul openen bij elke inhalatiesessie. De reeds gedeeltelijk gebruikte ampullen moeten worden vernietigd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor fenoterolhydrobromide, andere sympathicomimetische amines, andere atropinederivaten of één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Patiënten die lijden aan thyreotoxicose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie of tachyritmie.
- Kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoelighedsreacties kunnen optreden na toediening van Duovent, zoals blijkt uit zeldzame gevallen van urticaria, angioneurotisch oedeem, huiduitslag, bronchospasmen, orofaryngeaal oedeem en anafylaxie.

Paradoxaal bronchospasme

Zoals met andere geïnhaleerde geneesmiddelen kan Duovent leiden tot een paradoxaal bronchospasme dat de levensverwachting kan verlagen. Als er een paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de inname van Duovent onmiddellijk worden stopgezet en moet er een andere behandeling toegepast worden.

Oogcomplicaties

Duovent dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die vatbaar zijn voor gesloten-hoek glaucoom.

Geïsoleerde gevallen van oogverwikkelingen (zoals mydriasis, verhoogde oogdruk, gesloten-hoek-glaucoom, oogpijn) werden gerapporteerd nadat in het aerosol aanwezig ipratropiumbromide (alleen of gemengd met een bèta-2-mimeticum) in het oog terecht kwam.

Als er oogpijn, troebel zien, een visuele halo of gekleurde beelden op hetzelfde ogenblik optreden als rode ogen (toe te schrijven aan de zwelling van de conjunctiva en aan cornea-oedeem) kan men te maken hebben met symptomen van een acuut gesloten-hoek-glaucoom.

Als deze groep van symptomen optreedt, is het nodig een behandeling in te stellen met een miosis verwekkend collyrium en onmiddellijk het advies van een specialist in te winnen.

Men moet de patiënten voldoende informeren over het correcte gebruik van Duovent.

Men moet er zorg voor dragen de ogen niet bloot te stellen aan de verstuiving.

Het wordt aanbevolen de oplossing te verstuiven via een mondstuk. Als u niet over een mondstuk beschikt en u een masker gebruikt, moet u ervoor zorgen dat het aangepast is en juist afgesteld. Patiënten die vatbaar zijn voor glaucoom worden in het bijzonder gewaarschuwd hun ogen goed te beschermen.

Systemische effecten

Duovent mag slechts worden gebruikt na een grondige evaluatie van de voordeel-risico verhouding, meer precies wanneer een dosis wordt gebruikt die de aanbevolen dosering overtreft bij patiënten die lijden aan de volgende aandoeningen: hyperthyroïdie, moeilijk controleerbare diabetes mellitus, feochromocytoom, recent myocardinfarct, een ernstige hart- of vaataandoening, of een reeds bestaande obstructie van de urinewegen (bv. prostaathyperplasie, obstructie van de blaashals).

Cardiovasculaire effecten

Met sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder Duovent, kunnen cardiovasculaire effecten optreden. Post-marketing data en gegevens uit de gepubliceerde literatuur hebben zeldzame gevallen van myocardischemie in verband met bèta-agonisten gemeld. Patiënten met een ernstige onderliggende hartaandoening (bv. ischemische hartaandoening, aritmie of ernstige hartinsufficiëntie) die Duovent krijgen, moeten gewaarschuwd worden dat zij een arts moeten raadplegen in geval van pijn in de borststreek of andere symptomen die op een verergering van hun hartaandoening wijzen. Bijzondere aandacht is vereist bij het evalueren van symptomen zoals dyspnoe en pijn in de borststreek omdat deze symptomen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong kunnen zijn.

Hypokaliëmie

Als gevolg van een behandeling met bèta-2-mimetica kan een potentieel ernstige hypokaliëmie ontstaan (zie rubriek 4.9).

Problemen met de motiliteit van het maagdarmkanaal

Patiënten die lijden aan mucoviscidose kunnen problemen ervaren met de maagdarmtransit.

Dyspnoe

De patiënt moet worden verwittigd dat hij, bij acute dyspnoe die snel verergert, onmiddellijk een arts moet raadplegen.

Langdurig gebruik:

- Bij patiënten die aan bronchiaal astma lijden, wordt Duovent enkel gebruikt indien noodzakelijk.
- Bij patiënten met een lichte vorm van chronisch obstructief longlijden kan een behandeling “op vraag”, in functie van de symptomen, te verkiezen zijn boven een regelmatige behandeling.

Toevoeging of verhoging van anti-inflammatoire therapie, om de inflammatie ter hoogte van de luchtwegen beter onder controle te hebben en om te voorkomen dat de controle over de ziekte afneemt, moet worden overwogen bij patiënten met bronchiaal astma of chronisch obstructief longlijden, die gunstig reageren op corticosteroïden.

Het gebruik bij astmapatiënten van stijgende dosissen van producten die een bèta-2-mimeticum bevatten met het doel de symptomen van bronchusobstructie onder controle te krijgen, kan wijzen op een verlies van controle over de ziekte. Als de bronchusobstructie verslechtert, is het niet aangewezen en potentieel gevaarlijk de dosis bèta-2-mimetica zo maar te verhogen boven de aanbevolen dosis en gedurende een lange periode. In dit geval moet de arts het behandelingsschema opnieuw bekijken en in het bijzonder de wenselijkheid van een anti-inflammatoire behandeling met inhalatie-corticosteroïden nagaan, dit om te verhinderen dat de controle over de ziekte verslechtert en er een levensgevaarlijke situatie ontstaat.

Gebruik van andere sympathicomimetische bronchusverwijders bovenop Duovent mag slechts onder toezicht van de arts (zie rubriek 4.5).

Antidopingwaarschuwing

Als gevolg van de aanwezigheid van fenoterol kan het gebruik van Duovent leiden tot positieve resultaten van testen die misbruik van bepaalde middelen voor niet-klinische doeleinden nagaan, bijvoorbeeld in het kader van het verbeteren van atletische prestaties (doping).

De inhalatie van hoge dosissen fenoterol kan een verhoging van de glycemie veroorzaken. Deze parameter moet bij diabetici onder toezicht gehouden worden.

Duovent mag niet minder dan 12 uur vóór het begin van een anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonanesthetica toegediend worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het chronisch gelijktijdig toedienen van Duovent met andere anticholinerge geneesmiddelen is niet onderzocht. Het chronisch gelijktijdig toedienen van Duovent met andere anticholinerge geneesmiddelen wordt bijgevolg niet aanbevolen.

Geneesmiddelen geassocieerd met een verlenging van het QT-interval

Geneesmiddelen zoals quinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica en tricyclische antidepressiva kunnen geassocieerd worden met een verlenging van het QT-interval en met een verhoogd risico op ventriculaire aritmie.

Sympathicomimetica of anticholinergica

Een gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetica of anticholinergica kan de bijwerkingen van Duovent potentialiseren.

Het gelijktijdig gebruik van fenoterol en theofylline kan resulteren in een wederzijdse verhoging in werking en de incidentie van hartaritmieën verhogen. Een gelijktijdige behandeling van fenoterol en stoffen die de sympathicomimetische effecten potentialiseren, zoals L-DOPA, L-thyroxine, oxytocine of alcohol, kan cardiovasculaire gevolgen hebben.

β-blokkers

De gelijktijdige toediening van een bètablokker kan leiden tot een potentieel ernstige vermindering van bronchusverwijding en daardoor het effect van Duovent verminderen of neutraliseren. Dat kan een ernstige astma-aanval veroorzaken bij gevoelige patiënten met astma of met chronische obstructieve longziekte. Bètablokkers kunnen ernstige vernauwing van de bronchiën teweegbrengen bij patiënten met astma en zijn daarom gecontra-indiceerd. Daarom mag Duovent enkel gebruikt worden met bètablokkers (oogdruppels inbegrepen) na evaluatie van de voordeel-risico verhouding.

Xanthinederivaten, corticosteroïden en diuretica

De door de bèta-2-mimetica veroorzaakte hypokaliëmie kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van xanthinederivaten, steroïden en diuretica. Men moet hiermee bijzonder rekening houden bij patiënten met een ernstige obstructie van de ademhalingswegen.

Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor aritmie verhogen bij patiënten die met digoxine behandeld worden.

Daarenboven kan hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het hartritme verergeren.

In deze omstandigheden beveelt men aan het serumgehalte aan kalium te bewaken.

MAO-remmers en tricyclische antidepressiva

Bèta-2-mimetica moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die met MAO-inhibitoren of met tricyclische antidepressiva worden behandeld. Het effect van de bèta-2-mimetica kan er door worden versterkt.

Gehalogeneerde koolwaterstof anesthetica

Inhalatie van halogene koolwaterstoffen bij anesthesie, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kan de gevoeligheid verhogen voor de cardiovasculaire effecten van de bèta-2-mimetica.

Cisapride

Het effect van cisapride op de gastro-intestinale motiliteit kan worden verzwakt door gelijktijdige behandeling met Duovent.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fenoterol of ipratropium tijdens de zwangerschap.

Studies bij dieren hebben geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op de zwangerschap, de embryo-foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Men dient rekening te houden met het inhiberend effect van fenoterol op de uteruscontractie.

Het gebruik van beta-2-agonisten op het einde van de zwangerschap of bij hoge doses kan leiden tot schadelijke effecten bij de pasgeborene (tremor, tachycardie, schommelende bloedsuikerspiegel, hypokaliëmie).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van Duovent tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Niet-klinische studies hebben aangetoond dat fenoterolhydrobromide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er zijn onvoldoende gegevens over de effecten van fenoterolhydrobromide bij neonaten/zuigelingen. Het is niet bekend of ipratropium overgaat in de moedermelk, maar het is onwaarschijnlijk dat ipratropium het kind significant bereikt, vooral dan na aerosolgebruik. Een risico voor neonaten/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden beslist om de borstvoeding te staken of om de behandeling met Duovent te onderbreken, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Klinische gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar noch voor de combinatie van ipratropiumbromide en fenoterolhydrobromide noch voor de twee elementen van deze combinatie. In niet-klinische studies uitgevoerd met de afzonderlijke bestanddelen, ipratropiumbromide en fenoterolhydrobromide, werden geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Toch moet de patiënt worden gewaarschuwd dat bijwerkingen, zoals duizeligheid, tremor, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zien kunnen optreden bij gebruik van Duovent. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het autorijden of het bedienen van machines. Indien de patiënt de hierboven beschreven bijwerkingen ervaart, moet hij/zij afzien van potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-adrenerge eigenschappen van Duovent. Zoals elke topische behandeling, kan Duovent plaatselijke irritatie veroorzaken. De bijwerkingen werden geïdentificeerd op basis van de gegevens uit klinische studies en de geneesmiddelenbewaking in de periode van het gebruik na de goedkeuring van het geneesmiddel.

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies waren: hoofdpijn, hoesten, droge mond, braken, misselijkheid en duizeligheid, tremor, faryngitis, heesheid, tachycardie, hartkloppingen, verhoogde systolische bloeddruk, nervositeit.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd in functie van hun incidentie, gebruikmakend van het volgende systeem:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare klinische gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	huidaandoeningen of allergie-achtige reacties (overgevoeligheid)* zoals huiduitslag, angio-oedeem, urticaria, laryngospasme en anafylactische reacties*	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypokaliëmie*	Zelden
Psychiatrische aandoeningen	gevallen van psychische veranderingen, agitatie	Zelden
	nervositeit	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, lichte tremor van de skeletspieren, duizeligheid	Soms
	hyperactiviteit	Frequentie niet bekend
Oogaandoeningen	accommodatiestoornissen*, geslotenhoekglaucoom*, verhoogde intra-oculaire druk*, mydriasis*, wazig zien*, oogpijn*, cornea-oedeem*, hyperemie van de conjunctiva*, halo*. Zie ook § "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".	Zelden
Hartaandoeningen	atriumfibrilleren, aritmie, supraventriculaire tachycardie*, myocardischemie*	Zelden
	tachycardie, verhoogde hartslag, hartkloppingen	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoest	Vaak
	faryngitis, dysfonie	Soms
	bronchospasme, irritatie van de keel, farynxoedeem, laryngospasme*, paradoxale bronchospasmen, droge keel*	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond, misselijkheid, braken	Soms
	stomatitis, glossitis, mondoedeem*, aandoeningen van het maagdarmkanaal, constipatie* en diarree	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag, hyperhidrose*, urticaria, pruritus, angio-oedeem*	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	spierpijn, zwakte en spierkrampen	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	urineretentie	Zelden
Onderzoeken	verhoging van de systolische bloeddruk	Zelden

	daling van de diastolische bloeddruk	Soms
--	--------------------------------------	------

- * Deze bijwerking werd spontaan gemeld in het kader van de post-marketing follow-upgegevens. Deze bijwerking werd in geen van de geselecteerde klinische studies met Duovent waargenomen. De schatting is gebaseerd op de bovengrens van zijn betrouwbaarheidsinterval van 95%, berekend op basis van het geheel van patiënten die in klinische onderzoeken en studies werden behandeld.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou

Website: <http://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

Symptomen

De effecten van overdosering zijn vooral toe te schrijven aan het bestanddeel fenoterol: de verwachte symptomen zijn dan ook het gevolg van een excessieve bèta-2-mimetische stimulatie. De meest voorkomende zijn tachycardie, hartkloppingen, tremor, hypertensie, hypotensie, dissociatie van de systolische en de diastolische bloeddruk, angina pectoris, ritmestoornissen en roodheid van het gelaat. Metabole acidose en hypokaliëmie werden ook waargenomen met fenoterol na toediening van hogere dosissen dan aanbevolen voor de geregistreerde indicaties van Duovent. De kaliumspiegel dient gecontroleerd te worden.

De symptomen van overdosering van ipratropium (zoals monddroogheid, visuele accommodatiestoornissen en verhoging van het hartritme) zijn goedaardig en van voorbijgaande aard, gezien de systemische biologische beschikbaarheid van ingeademd ipratropium zeer laag is.

Behandeling

De behandeling met Duovent moet worden onderbroken. Het gehalte aan zuren en elektrolyten moet worden gemonitord.

Toediening van sedativa, tranquillizers; en zo nodig, intensieve behandeling in ernstige gevallen.

De bètablokkers, bij voorkeur de bèta-1-selectieve, zijn geschikt als specifieke antidota. Men moet echter wel rekening houden met een eventuele verergering van de bronchiale obstructie en de dosis zorgvuldig aanpassen bij patiënten met bronchiaal astma of met chronisch obstructief longlijden, gezien het risico op een plotseling en ernstig bronchospasme, dat fataal kan zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenerge middelen in combinatie met anticholinerge middelen voor luchtwegobstructies.

ATC-code: R03AL01

Duovent bevat 2 bronchusverwijders: ipratropium, een anticholinergicum, en fenoterol, een bèta-2-sympathicomimeticum.

Werkingsmechanisme

Ipratropium is een quaternair ammoniumderivaat met anticholinerge eigenschappen (parasympatholyticum). De bronchodilatatie die volgt na inhalatie van Duovent is in wezen een specifiek lokaal effect en niet systemisch. Anticholinergica remmen de stijging van de intracellulaire Ca^{++} concentratie die een gevolg is van de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren van de gladde musculatuur van de ademhalingswegen. De release van Ca^{++} wordt gemedieerd door het tweede messenger-systeem dat bestaat uit IP3 (inositol trifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

Klinische en niet-klinische studies suggereren dat ipratropium geen schadelijk effect heeft op het ademhalingsstelsel en met name op de mucussecretie, de mucociliaire clearance en de gasuitwisseling. Bij gebruik van therapeutische dosissen is fenoterol een bèta-2-adrenerg sympathicomimeticum. In supra-therapeutische dosissen stimuleert fenoterol de bèta-1-receptoren. De toepassing ervan bij bronchospasme berust op zijn bronchusverwijdend effect verkregen door stimulatie van de bèta-2-receptoren van de gladde musculatuur van de ademhalingswegen. De bezetting van de bèta-2-receptoren activeert cyclase adenylaat via een stimulerende G-proteïne. De toename van cyclisch adenosinemonofosfaat (AMPC) activeert de proteïne kinase A die de target-proteïnen van de gladde musculatuur gaat fosforyleren.

Farmacodynamische effecten

Fenoterolhydrobromide relaxeert de gladde musculatuur van de bronchi en de bloedvaten en beschermt tegen een bronchoconstrictie uitgelokt door stimuli als histamine, metacholine, koude lucht en allergenen.

Het vrijkomen van de mediators van bronchoconstrictie en ontsteking uit de mastocyten wordt door toediening van fenoterol geremd.

Bij dieren verhoogt fenoterol de mucociliaire clearance bij toediening van hogere dosissen (0,6 mg). De hoge plasmaconcentraties, bereikt na orale of intraveneuze toediening, inhiberen de uterusmotiliteit.

Bij gebruik van hoge dosissen worden de volgende metabole effecten vastgesteld: lipolyse, glycogenolyse, hyperglycemie en hypokaliëmie.

De bèta-adrenerge effecten op het hart treden op als gevolg van de vasculaire effecten van fenoterol, de stimulatie van de cardiale bèta-2-receptoren en, bij gebruik van supratherapeutische dosissen, de stimulatie van de bèta-1-receptoren.

Net als bij andere bèta-adrenerge middelen, werden verlengingen van het QTc-interval gemeld. Voor fenoterol aerosol oplossing, waren deze discreet en waargenomen bij doseringen hoger dan de aanbevolen doseringen. De systemische blootstelling na toediening met behulp van een vernevelaar kan echter hoger zijn dan na toediening van de aanbevolen dosis aerosol oplossing. De klinische betekenis is onbekend.

Tremor is een veel voorkomend effect waargenomen met bèta-agonisten. In tegenstelling tot wat het geval is voor het effect op de gladde spieren, kan een fenomeen van tolerantie optreden voor wat de systemische effecten van bèta-agonisten op de skeletspieren betreft.

Duovent bevat zowel fenoterol als ipratropium die, dankzij hun verschillend werkingsmechanisme, een synergetisch bronchusverwijdend effect hebben en dit zonder dat de nevenwerkingen van elk van beide stoffen gepotentialiseerd worden. In de bronchiale pathologie blijkt de associatie van twee substanties met een complementaire bronchodilaterende werking doeltreffend te zijn bij een groter aantal patiënten waarvan de respons op het ene of het andere bestanddeel (bèta-2-mimeticum of anticholinergicum) onvolledig was.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee studies (één bij astmapatiënten, de andere bij patiënten met chronisch obstructief longlijden) hebben aangetoond dat Duovent even doeltreffend is als toediening van een tweemaal hogere dosis fenoterol zonder ipratropium. Wel is de tolerantie beter bij gebruik van cumulatieve dosissen.

Het is doeltreffender dan de beide bestanddelen afzonderlijk.

Gezien de snelle werkingsintrede van Duovent, kan dit product worden gebruikt bij acute aanvallen van bronchospasmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het therapeutisch effect van de associatie ipratropiumbromide en fenoterolhydrobromide is toe te schrijven aan een lokale werking op de ademhalingswegen. De daardoor veroorzaakte bronchodilatatie is dan ook onafhankelijk van de farmacokinetiek van fenoterol en ipratropium in het organisme. Farmacokinetisch onderzoek heeft echter wel aangetoond dat beide vormen, met en zonder freongas, evenwaardig zijn.

Over het algemeen wordt na inhalatie 10 tot 39% van de dosis afgezet in de longen, afhankelijk van de formulering, de inhalatietechniek en het apparaat, terwijl de rest van de dosis wordt afgezet in het mondstukje, de mond en de bovenste luchtwegen (orofarynx). Een vergelijkbare hoeveelheid van de dosis wordt neergezet in de ademhalingswegen na inhalatie met een doseeraerosol met HFA. Het gedeelte van de dosis dat terechtkomt in de longen, bereikt de circulatie zeer snel (binnen enkele minuten). Het deel dat in de orofarynx terechtkomt, wordt ingeslikt en passeert langzaam doorheen het maag-darmkanaal. Daarom is de systemische blootstelling afhankelijk van zowel de orale als de pulmonale biologische beschikbaarheid.

Er is geen reden om te geloven dat de farmacokinetiek van elke component verschillend is bij hun geassocieerde toediening in vergelijking met hun afzonderlijk gebruik.

Fenoterolhydrobromide:

De ingeslikte fractie wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot sulfoconjugaten. Na orale toediening is de biodisponibiliteit gering (ongeveer 1,5%). De cumulatieve renale excretie (0-24u) wordt geschat op 15% van de intraveneus toegediende dosis voor vrij fenoterol en op 27% voor geconjugeerd fenoterol. Na inhalatie wordt de cumulatieve renale excretie (0-24u) geschat op 1% van de geïnhaleerde dosis. Op basis van deze gegevens, wordt de totale biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde doses van fenoterolhydrobromide geschat op 7%.

De farmacokinetische parameters werden afgeleid uit de plasmaconcentratie na intraveneuze toediening. Na intraveneuze toediening kan het plasma-tijdsprofiel beschreven worden als een drie-compartimenten model met een halfwaardetijd van 3 uur. Het schijnbare distributievolume bij evenwicht voor fenoterol (V_{dss}) is ongeveer 189L ($\approx 2,7$ L/kg) overeenkomstig het drie-compartimenten model. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 40%. Preklinische studies bij ratten hebben aangetoond dat fenoterol en de metabolieten ervan de bloed-hersen barrière niet passeren. Fenoterol heeft een totale klaring van 1,3 L/min. en een renale klaring van 0,27 L / min.

In een excretie-evenwicht studie, was de cumulatieve renale excretie (2 dagen) van de radioactiviteit gebonden aan de substantie (met inbegrip van de oorspronkelijke substantie en diens andere metabolieten), goed voor 65% van de dosis na intraveneuze toediening en de totale uitgescheiden radioactiviteit in de feces was 14,8% van de dosis. Na orale toediening was de totale radioactiviteit uitgescheiden in de urine na 48 uur ongeveer 39% van de dosis en in de feces ongeveer 40,2% van de dosis.

Ipratropiumbromide:

De cumulatieve renale excretie (0-24u) van de oorspronkelijke substantie wordt geschat op 46% van de intraveneus toegediende dosis, op minder dan 1% van de orale dosis en op ongeveer 3-13% van de dosis toegediende via inademing.

Op basis van deze gegevens, wordt de totale biologische beschikbaarheid van orale en geïnhaleerde doses van ipratropiumbromide geschat op 2% en 7-28% respectievelijk. Hiermee rekening houdend, draagt de ingeslikte hoeveelheid van ipratropiumbromide niet op een relevante wijze bij tot de systemische blootstelling.

De farmacokinetische parameters werden afgeleid uit de plasmaconcentratie na intraveneuze toediening. Een snelle bifasische daling in plasmawaarden werd opgemerkt. Het schijnbaar distributievolume bij evenwicht (V_{dss}) is ongeveer 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). De plasma-eiwitbinding is laag (minder dan 20%). Preklinische studies bij ratten en honden toonden aan dat het quaternaire amine van ipratropium de bloed-hersen barrière niet passeert. De plasma-halfwaardetijd van het actief bestanddeel in de terminale fase is ongeveer 1,6 uur.

De totale klaring van ipratropium is 2,3 L / min. en de renale klaring is 0,9 L/min. Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis wordt gemetaboliseerd, het grootste deel waarschijnlijk in de lever door oxidatie.

In een excretie-evenwicht studie, was de cumulatieve renale excretie (6 dagen) van de radioactiviteit gebonden aan de substantie (met inbegrip van de oorspronkelijke substantie en diens andere

metabolieten), goed voor 72,1% na intraveneuze toediening, 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale radioactiviteit uitgescheiden in de feces was 6,3% na intraveneuze toediening, 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie. Bijgevolg vindt de uitscheiding van het merendeel van de radioactiviteit gebonden aan de substantie plaats via de nieren. De eliminatie-halfwaardetijd van de radioactiviteit gebonden aan de substantie (oorspronkelijke substantie en andere metabolieten) is 3,6 uur. De binding tussen de belangrijkste urinaire metabolieten en de muscarine receptor is laag. Dat is de reden waarom de metabolieten in de urine worden beschouwd als niet effectief.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride - Zoutzuur - Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na de afkorting "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verneveloplossing voor éénmalig gebruik (zonder bewaarmiddel): dozen met 20 of 60 ampullen van 4 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing bevat geen bewaarmiddelen. Om elke microbiële besmetting te vermijden, moeten de ampullen dan ook onmiddellijk na het openmaken worden gebruikt en moet men een nieuwe ampul openen bij elke inhalatiesessie. De reeds gedeeltelijk gebruikte of sedert enkele uren geopende of beschadigde ampullen moeten worden verwijderd.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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: BE168506

Luxemburg: 0632/09030358

- NN 0213187: 1*20 ampoullen
- NN 0334716: 1*60 ampoullen

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

09.03.1995 – 16.04.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2024