

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Berodual®, dosis-aërosol

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Berodual dosis-aërosol bevat de werkzame bestanddelen ipratropiumbromide-monohydraat en fenoterolhydrobromide.

Eén inhalatie bevat:

- 21 microgram ipratropiumbromide-monohydraat overeenkomend met 20 microgram ipratropiumbromide anhydraat
- 50 microgram fenoterolhydrobromide.

Voor hulpstoffen zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Berodual is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van bronchospasmen bij astma en chronisch obstructieve longaandoeningen (COPD).

Bij astma dient gelijktijdige anti-inflammatoire behandeling te worden overwogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar is 2 inhalaties. Indien nodig kunnen ongeveer 5 minuten later nogmaals 2 inhalaties worden toegepast, tot een maximum van 8 inhalaties per dag. Wanneer de behandeling niet voldoende resultaat geeft, dan dient de patiënt niet op eigen gezag het aantal inhalaties te verhogen, doch de behandelende arts te raadplegen.

Langdurig gebruik:

Bij patiënten met astma en milde COPD kan het 'zonodig' (symptoom-georiënteerd) gebruik de voorkeur hebben boven regelmatig gebruik.

Wijze van toediening

Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Berodual op de juiste manier te gebruiken. Voor nauwkeurige instructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Thyreotoxicose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, subvalvulaire aortastenose. Tachycardie en andere ritmestoornissen, met name in die gevallen waarbij er sprake kan zijn van hypokaliëmie. Overgevoeligheid voor fenoterol en atropine-achtige stoffen of voor één van de andere bestanddelen in het product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

In geval van een acute, snel verslechterende dyspnoe (benauwdheid) dient onmiddellijk een arts geraadpleegd te worden.

Indien de behandeling niet tot een significante verbetering leidt, of wanneer de patiënt steeds hogere doseringen nodig heeft om een effect te bereiken, kan dit een aanwijzing zijn voor een verslechterde conditie van de patiënt. Bij een verslechtering van de bronchiale obstructie is het gevaarlijk de aangegeven doseringen van een product zoals Berodual, dat een bèta-2-agonist bevat, voor langere tijd te overschrijden, aangezien de kans op, met name, algemeen adrenerge bijwerkingen kan toenemen. In deze gevallen dient een arts te worden geraadpleegd. Een herziening van de therapie is dan noodzakelijk.

Het gelijktijdig gebruik van Berodual en andere sympathicomimetische bronchodilatoren mag alleen onder medisch toezicht plaatsvinden.

Onder de volgende condities mag Berodual alleen gebruikt worden na zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen van de behandeling, vooral wanneer hogere doseringen dan aangeraden worden gebruikt:

- niet goed instelbare diabetes mellitus,
- recent myocard infarct,
- ernstig hart- of vaatlijden,
- hyperthyreoïdie,
- feochromocytoom.

Ten gevolge van de fenoterol-component kan een dosisafhankelijke afname van de plasmakaliumspiegel optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aanleg voor een nauwe-kamerhoekglaucoom, prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals, 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-kamerhoekglaucoom, oogpijn) wanneer ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta-2-adrenoceptoragonist in de ogen was gekomen. Patiënten dienen dus goed geïnstrueerd te worden over het goede gebruik van Berodual dosis-aërosol.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anticholinergica, xanthinederivaten (zoals theofylline) en corticosteroïden kunnen het bronchusverwijdende effect alsmede de bijwerkingen van Berodual versterken. Interacties met expectorantia en dinatriumcromoglycaat zijn niet bekend.

Andere bèta-agonisten kunnen de effecten van fenoterol versterken indien nog niet op de hoogst werkzame dosis wordt gegeven.

Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve bètablokkers kunnen het bronchusverwijdende effect van Berodual nadelig beïnvloeden.

Een door bèta-2-agonisten geïnduceerde hypokaliëmie kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. Dit dient in ogenschouw te worden genomen, vooral bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie.

Hypokaliëmie kan resulteren in een verhoogde kans op aritmieën bij patiënten die digoxine krijgen toegediend. Aanvullend kan hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het hartritme verslechteren. In dergelijke situaties wordt aangeraden de serumconcentraties van kalium te controleren.

De kans op hyperglykemie of hypokaliëmie wordt vergroot indien tegelijk intraveneus of oraal corticosteroïden worden gegeven. De kans op hypokaliëmie wordt vergroot bij gelijktijdig gebruik van theofylline en/of thiazidediuretica.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van bèta-2-agonisten bij patiënten die behandeld worden met oxidase-remmers of tricyclische antidepressiva, omdat deze de werking van bèta-adrenerge agonisten op cardiovasculaire systeem kunnen versterken.

De inhalatie van anaesthetica van het gehalogeneerde koolwaterstoftype, zoals halotaan, trichloorethyleen en enfluraan kan het risico van cardiovasculaire effecten door bèta-2-agonisten verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over gebruik van deze stof in de zwangerschap en tijdens de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen van schadelijkheid bij dierproeven.

Wanneer het middel zou moeten worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Er dient rekening te worden gehouden met de remmende invloed van Berodual op de uteruscontractie.

Preklinische studies hebben aangetoond dat fenoterolhydrobromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is onbekend of ipratropiumbromide ook in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Het is onbekend of ipratropiumbromide ook in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Berodual aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid en moeheid als bijwerking.

4.8 Bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen van Berodual zijn tremor van de skeletspieren, nervositeit en een droge mond. Klachten die minder vaak optreden zijn moeheid, prikkelhoest, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, en palpitaties.

Ernstige hypokaliëmie als gevolg van de behandeling met een bèta-2-agonist kan mogelijk optreden.

Net als bij het gebruik van andere inhalatie-therapieën zijn hoest, lokale irritaties en, minder vaak, inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen gemeld.

Evenals bij andere bèta-agonist-bevattende producten kunnen misselijkheid, braken, zweten, zwakte en spierpijn/spierkrampen optreden. In zeldzame gevallen kunnen een verlaagde diastolische bloeddruk, een verhoogde systolische bloeddruk en aritmieën optreden, vooral bij hogere doseringen.

In individuele gevallen zijn er psychologische veranderingen gemeld tijdens inhalatietherapie met bèta-agonist-bevattende producten.

Oculaire accommodatiestoornissen, stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit en urine-retentie zijn zeldzaam en reversibel.

Bijwerkingen van het oog zijn gemeld (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen voor gebruik).

In zeldzame gevallen kunnen huidreacties en allergische reacties zoals huiduitslag, angioneurotisch oedeem van de tong, lippen en gezicht en urticaria voorkomen.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van overdosering zijn naar verwachting met name te wijten aan fenoterol. Bij overdosering kunnen de volgende symptomen voorkomen door overmatige bèta-adrenerge stimulatie: tachycardie, opvliegers, tremor, palpitaties, misselijkheid, onrust, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, verhoging systolische bloeddruk, verlaging diastolische bloeddruk, beklemd gevoel op de borst, opwinding en extrasystoles.

Patiënten met hypokaliëmie hebben een verhoogde kans op aritmieën.

De te verwachten symptomen bij overdosering van ipratropiumbromide (zoals een droge mond en visuele accommodatiestoornissen) zijn mild en van voorbijgaande aard, de brede therapeutische grenzen en de lokale toediening in aanmerking genomen.

Behandeling

Bij een ernstige overdosering is opname op een intensive care afdeling geïndiceerd. Als antagonisten bij tachycardie kan een selectieve β_1 -blokker gegeven worden. Het geven van een niet-selectieve β -blokker kan bronchospasmen uitlokken. Verder behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Berodual is een combinatie van twee bronchusverwijders: ipratropiumbromide, een anticholinergicum en fenoterolhydrobromide, een selectief bèta-2-sympathicomimeticum.

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympatholytische) eigenschappen. In preklinische studies remt het de door de nervus vagus gemedieerde reflexen door antagonisme van de werking van acetylcholine, de transmitter die vrijkomt uit de nervus vagus. Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire concentratie van cyclisch guanosine monofosfaat (cyclic GMP) die door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren op bronchiaal gladde spierweefsel veroorzaakt wordt.

Bronchusverwijding na inhalatie van ipratropiumbromide is hoofdzakelijk een lokaal, receptor-specifiek en geen systemisch effect.

In gecontroleerde 90-daagse studies in patiënten met bronchospasmen geassocieerd met chronische obstructive pulmonary disease (COPD), zoals chronische bronchitis en emfyseem, traden binnen 15 minuten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV₁ en FEF_{25-75%} stijgingen van 15% of meer) op, bereikten een piek binnen 1 – 2 uur en hielden in de meeste patiënten tot 6 uur aan.

In gecontroleerde 90-daagse studies in patiënten met bronchospasmen geassocieerd met astma, traden in 40% van de patiënten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV₁ stijgingen van 15% of meer) op.

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

Fenoterolhydrobromide is een direct werkend sympathicomimeticum, dat in het therapeutische doseringsgebied selectief bèta-2-receptoren stimuleert. De bèta-1-receptoren worden pas bij hogere doseringen gestimuleerd. De bezetting van bèta-2-receptoren activeert het adenylaacyclase via een stimulerend G_s-proteïne. De stijging in intracellulair cyclisch AMP activeert proteïne-kinase A, die op zijn beurt proteïnen in de cellen van het gladde spierweefsel fosforyleert. Dit leidt tot fosforylering van de myosine light chain kinase, inhibitie van fosfoinositide-hydrolyse, en de opening van grote geleidende calcium-geactiveerde kaliumkanalen. Er zijn enkele bewijzen dat de “maxi-K-kanalen” direct geactiveerd kunnen worden via het G_s-proteïne.

Fenoterol ontspant het bronchiaal en vasculaire gladde spierweefsel en beschermt tegen bronchoconstrictieve stimuli zoals histamine, metacholine, koude lucht en allergenen (vroege reactie). Na acute toediening wordt het vrijkomen van bronchoconstrictieve mediators en ontstekingsmediators uit mestcellen gehinderd. Na toediening van hogere doseringen fenoterol werd een verhoogde mucociliaire klaring aangetoond.

Hogere plasmaconcentraties, die na orale of intraveneuze toediening van fenoterol kunnen worden bereikt, remmen de motiliteit van de uterus. Bij hogere doseringen worden ook metabole effecten waargenomen: lipolyse, glycogenolyse, hyperglykemie, en hypokaliëmie, de laatste veroorzaakt door een verhoogde K⁺-opname door voornamelijk skeletspieren. Bèta-adrenerge effecten op het hart, zoals een verhoogde hartfrequentie en contractiliteit, worden veroorzaakt door de vasculaire effecten van fenoterol, cardiale bèta-2-receptor stimulatie, en bij suprathérapeutische doseringen door bèta-1-receptor stimulatie. Tremor is een vaker optredend effect bij bèta-agonisten. In tegenstelling tot de effecten op het bronchiaal gladde spierweefsel zijn de systemische effecten van bèta-2-agonisten onderhevig aan de ontwikkeling van tolerantie.

Klinische studies hebben aangetoond dat fenoterol zeer effectief is bij manifeste bronchospasmen. Het voorkomt bronchoconstrictie na blootstelling aan verschillende stimuli, zoals inspanning, koude lucht en de vroege reactie op allergenen.

Gelijktijdige toediening van deze twee bronchusverwijders geeft een bronchospasmolytisch effect via twee verschillende farmacologische mechanismen, hetgeen een brede therapeutische toepassing mogelijk maakt bij de behandeling van chronische obstructieve bronchopulmonale aandoeningen.

De combinatie van fenoterol en ipratropiumbromide kan op glad spierweefsel met receptor-reserve, zoals humaan bronchopulmonaal glad spierweefsel, functioneel synergisme vertonen: dit houdt in dat een lage dosering van een bèta-2-sympathicomimeticum samen met een anticholinergicum een bronchodilaterend effect geeft dat gelijk is aan een hogere dosering van een bèta-2-sympathicomimeticum.

Door deze additieve werking kan in het algemeen met een lagere dosis bèta-2-sympathicomimeticum worden volstaan dan wanneer een bèta-2-sympathicomimeticum als monotherapie wordt gegeven. Bij gebruik van equipotente doseringen is het aantal bijwerkingen met Berodual minder frequent dan wanneer alleen een bèta-sympathicomimeticum in standaarddosering wordt gegeven.

Bij acute bronchoconstricties treedt het effect van Berodual snel in. Berodual is daarom geschikt voor de behandeling van acute astma aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 16% van de dosering komt na inhalatie in de ademhalingswegen terecht. Het overige gedeelte wordt doorgeslikt.

Er is geen bewijs dat de farmacokinetiek van beide ingrediënten in combinatie verschilt van wanneer deze alleen worden gegeven.

Fenoterolhydrobromide

Fenoterolhydrobromide wordt bijna niet vanuit de ademhalingswegen geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is laag (ongeveer 1,5%)

In de lever wordt het voornamelijk gemetaboliseerd tot sulfaatconjugaten. Fenoterol wordt voor ongeveer 40 – 55% gebonden aan plasma-eiwitten. Als fenoterolhydrobromide niet gemetaboliseerd is, kan het langzaam de placenta passeren en in moedermelk uitgescheiden worden. Fenoterol en zijn conjugaten worden via de nieren uitgescheiden (renale klaring: 267 ml/min). De eliminatie halfwaardetijd is ca. 3 uur.

Ipratropiumbromide

Ipratropiumbromide wordt bijna niet vanuit de ademhalingswegen geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid van het ingeslikt gedeelte is laag (ongeveer 2%).

Ipratropiumbromide wordt in de lever gemetaboliseerd tot voornamelijk 3 metabolieten (het α -fenylacrylzuur en het fenylazijnzuur-N-isopropylnortropine-ester methobromide, en het N-isopropylnortropine methobromide). Ipratropiumbromide bindt voor minder dan 20% aan plasma eiwitten, en passeert de placenta of bloed-hersen barrière niet. De totale klaring is ca. 2,3 l/min, waarvan ongeveer 40% renaal. De voornaamste metabolieten in de urine binden nauwelijks aan muscarine receptoren. De eliminatie is ca. 1,6 uur.

5.3 Gegevens uit 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

Berodual bevat naast de werkzame stoffen citroenzuur (E 330), gezuiverd water, absolute alcohol en drijfgas (HFA 134a).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van Berodual dosis-aërosol bedraagt 36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

Beschermen tegen direct zonlicht, hitte en bevriezing.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Berodual dosis-aërosol bestaat uit een inhalator met een polypropyleen mondstuk en is voorzien van een metalen reservoir van 10 ml met doseerventiel.

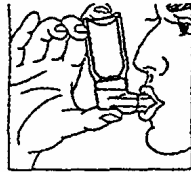
6.6 Gebruiksaanwijzing

Voordat de aërosol voor de eerste maal gebruikt wordt, dient het reservoir tweemaal ingedrukt te worden. Wanneer de aërosol langer dan drie dagen niet is gebruikt, dient het reservoir éénmaal ingedrukt te worden voor gebruik.

Voorafgaand aan ieder gebruik dienen de volgende regels te worden gevolgd:

Wijze van toediening

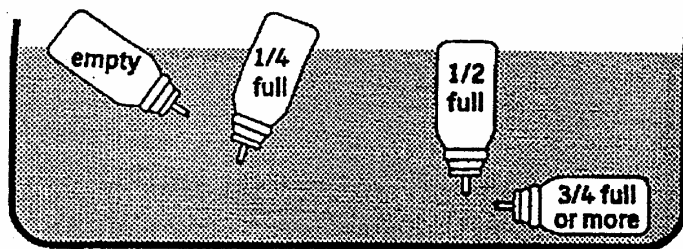
1. Haal het beschermdopje van het mondstuk af;
2. Houd de aërosol tussen duim en wijsvinger vast met het reservoir naar boven (duim onder, wijsvinger boven);
3. Adem zo diep mogelijk uit;
4. Plaats de aërosol zo in de mond, dat de lippen het mondstuk omklemd houden en het reservoir omhoog wijst (zie figuur 1);
5. Adem nu zo diep mogelijk in door de mond en druk tegelijkertijd éénmaal stevig het reservoir in. Houd de adem een paar seconden in, verwijder het mondstuk en adem uit;
6. Herhaal deze procedure vanaf punt drie, indien een tweede inhalatie is voorgeschreven.



figuur 1

Omdat het reservoir niet transparant is, is het niet mogelijk te zien wanneer het leeg is. Door het reservoir te schudden kan men nagaan of er nog vloeistof in aanwezig is. De aërosol bevat 200 doses. Na 200 inhalaties kan er nog steeds een klein beetje vloeistof in de aërosol aanwezig lijken te zijn. De aërosol dient dan toch vervangen te worden, omdat anders misschien niet de juiste therapeutische hoeveelheid wordt toegediend.

De inhoud van het reservoir kan als volgt geschat worden:
Verwijder het reservoir van het plastic mondstuk en doe het in een bakje met water. De inhoud kan vervolgens geschat worden aan de hand van de positie van het reservoir in het water (figuur 2).



figuur 2

Het mondstuk dient altijd schoon te worden gehouden en kan met warm water gewassen worden. Als bij het schoonmaken zeep wordt gebruikt, moet het mondstuk zorgvuldig afgespoeld worden.

NB: Het plastic mondstuk is speciaal ontworpen voor het gebruik met Berodual dosis-aërosol, om ervoor te zorgen dat altijd de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel wordt toegediend. Het mondstuk dient dan ook niet gebruikt te worden met andere dosis-aërosolen. Anderzijds dient Berodual dosis-aërosol niet te worden gebruikt met een ander mondstuk dan het bijgeleverde.

Het reservoir van de Berodual dosis-aërosol staat onder druk en mag niet met geweld worden geopend of worden blootgesteld aan temperaturen boven 50°C.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berodual, dosis-aërosol is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 14123.

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

12 maart 1992

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

3 juni 2004