

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Berodual®, dosis-aërosol

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Berodual dosis-aërosol bevat de werkzame bestanddelen ipratropiumbromidemonohydraat en fenoterolhydrobromide.

Eén inhalatie bevat:

- 21 microgram ipratropiumbromidemonohydraat overeenkomend met 20 microgram ipratropiumbromideanhydraat
- 50 microgram fenoterolhydrobromide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 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).

Gelijktijdige anti-inflammatoire behandeling dient te worden overwogen bij astma en COPD-patiënten die reageren op een behandeling met cortisteroïden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften. Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doseringen aanbevolen voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

Acute astma-aanval

Twee inhalaties van Berodual dosis-aërosol zijn in veel gevallen voldoende voor snel herstel. In ernstigere gevallen, wanneer de ademhaling niet merkbaar verbeterd is na 5 minuten, kunnen nog twee inhalaties genomen worden.

Wanneer een aanval niet wordt gecoupeerd na vier inhalaties, kunnen verdere inhalaties nodig zijn. In dat geval moeten patiënten onmiddellijk hun behandelend arts raadplegen of zich naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis begeven.

Intermitterend en langdurig gebruik

(Bij patiënten met astma dient Berodual alleen te worden gebruikt wanneer nodig)

Eén tot twee inhalaties per keer tot een maximum van in totaal 8 inhalaties per dag (Gemiddeld 3 maal daags 1 tot 2 inhalaties).

Bij kinderen dient Berodual alleen op medisch advies én onder toezicht van een volwassene te worden gebruikt.

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

Overgevoeligheid voor één van de werkzame bestanddelen, voor een andere atropine-achtige stof of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, tachyritmie of thyreotoxicose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onmiddellijk na toediening van Berodual kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. In zeldzame gevallen zijn gemeld: urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen, orofaryngeaal oedeem en anafylaxie.

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

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.

Bij het gebruik van sympaticomimetica, waaronder Berodual dosis-aërosol, kunnen cardiovasculaire effecten worden waargenomen. Er is enig bewijs uit post-marketing gegevens en in gepubliceerde literatuur voor zeldzame gevallen van myocardische ischemie dat in verband kan worden gebracht met het gebruik van bèta-agonisten. Patiënten met een onderliggende ernstige hartaandoening; (bv. ischemische hartaandoening, aritmieën of ernstig hartfalen) die worden behandeld met Berodual dosis-aërosol, dienen medisch advies te vragen als ze pijn op de borst ervaren of andere symptomen van een verslechterende hartaandoening. Aandacht dient te worden besteed aan symptomen zoals dyspneu en pijn op de borst, omdat deze zowel door respiratoire problemen als door hartproblemen kunnen worden veroorzaakt.

Berodual dient, evenals andere geneesmiddelen met anticholinerge werkzame bestanddelen, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met prostaathyperplasie of obstructie van de blaashals of met aanleg voor nauwe-kamerhoekglaucoom.

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, 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 corneaal oedeem, 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.

Langdurig gebruik

Bij patiënten met astma dient Berodual alleen te worden gebruikt wanneer nodig. Bij patiënten met milde COPD kan het “zonodig” (symptoom-georiënteerd) gebruik de voorkeur hebben boven regelmatig gebruik. De toevoeging of verhoging van ontstekingsremmende therapie om de luchtwegontsteking onder controle te houden en om te voorkomen dat verslechtering van het ziektebeeld optreedt, dient te worden overwogen voor patiënten met astma of COPD reagerend op steroïden .

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, met name de toereikendheid van de anti-inflammatoire therapie met inhalatiecorticosteroiden, is dan noodzakelijk, teneinde potentieel levensbedreigende achteruitgang van de ziekte te voorkomen.

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

Ten gevolge van de fenoterolcomponent kan een, potentieel ernstige, dosisafhankelijke afname van de plasmakaliumspiegel optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere bèta-agonisten, anticholinergica en xanthinederivaten (zoals theofylline) kunnen het bronchusverwijdende effect evenals de bijwerkingen van Berodual versterken.

Een door bèta-2-agonisten geïnduceerde hypokaliëmie kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroiden 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. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van bèta-2-agonisten bij patiënten die behandeld worden met monoamine oxidase-remmers of tricyclische antidepressiva, omdat deze de werking van bèta-adrenerge agonisten kunnen versterken.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers kan het bronchusverwijdende effect van Berodual nadelig beïnvloeden.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Berodual tijdens de zwangerschap. In dierstudies zijn geen directe of indirecte aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden met betrekking

tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of post-natale ontwikkeling. Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gebruik van Berodual tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste trimester.

Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat bèta-2-agonisten de baarmoedercontractie remmen.

Voor kortwerkende β -2-sympaticomimetica in het algemeen zijn er tot nu toe geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Gebruik van β -2-sympaticomimetica aan het einde van de zwangerschap of in hoge doseringen kan nadelige effecten bij de pasgeborene (tremors, tachycardie, stoornissen in de bloedsuikerhuishouding, hypokaliëmie) veroorzaken.

Borstvoeding

Preklinische studies hebben laten zien dat fenoterolhydrobromide overgaat in de moedermelk. Het is onbekend of ipratropiumbromide overgaat in moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat ipratropium de zuigeling bereikt op een wezenlijk niveau, met name wanneer ingenomen via inhalatie.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gebruik van Berodual bij moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de combinatie van ipratropiumbromide en fenoterolhydrobromide. Dierstudies met de individuele componenten vertoonden geen nadelige gevolgen voor de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen echter geadviseerd te worden dat zij ongewenste effecten, zoals duizeligheid, tremor, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zien, kunnen ervaren tijdens behandeling met Berodual. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines. Als patiënten eerdergenoemde bijwerkingen ervaren, dienen zij deze activiteiten te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

Veel van de hieronder beschreven bijwerkingen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-adrenerge eigenschappen van Berodual. Net als bij andere inhalatietherapieën kan Berodual symptomen van lokale irritatie vertonen. De bijwerkingen werden afgeleid uit gegevens die zijn verkregen uit klinische studies en farmacovigilantie tijdens post-marketinggebruik.

De meestvoorkomende bijwerkingen tijdens klinische studies gemeld zijn hoesten, droge mond, hoofdpijn, tremor, faryngitis, misselijkheid, duizeligheid, heesheid, tachycardie, palpitaties, braken, verhoogde systolische bloeddruk en nervositeit.

b) Tabel met bijwerkingen volgens MedDRA-terminologie

Bijwerkingen zijn geklassificeerd volgens de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	
Anafylactische reactie, overgevoeligheds	Zelden*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypokaliëmie	Zelden*
Psychische stoornissen	
Nervositeit	Soms
Agitatie, psychische stoornissen	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn, tremor, duizeligheid	Soms
Hyperactiviteit	Niet bekend
Oogaandoeningen	
Glaucoom, verhoogde intra-oculaire druk, accommodatiestoornissen, mydriasis, wazig zien, oogpijn, cornea-oedeem, conjunctivale hyperemie, halovisie	Zelden*
Hartaandoeningen	
Tachycardie (verhoogde hartslag), palpitaties	Soms
Aritmieën, atriumfibrilleren	Zelden
Supraventriculaire tachycardie, myocardische ischemie	Zelden*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	Vaak
Faryngitis, heesheid	Soms
Bronchospasmen, irritatie van de keel, keelholte-oedeem	Zelden
Laryngospasmen, paradoxale bronchospasmen, droge keel	Zelden*
Maagdarmstelselaandoeningen	
Braken, misselijkheid, droge mond	Soms
Stomatitis, glossitis, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen, diarree	Zelden
Obstipatie, mondoedeem	Zelden*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Urticaria, rash, pruritus	Zelden
Angio-oedeem, hyperhidrosis	Zelden*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Spierzwakte, spierkramp, myalgie	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineretentie	Zelden
Onderzoeken	
Verhoogde systolische bloeddruk	Soms
Verlaagde diastolische bloeddruk	Zelden

* De bijwerking is niet gemeld in de klinische studies van Berodual. De frequentie 'zelden' is gebaseerd op de bovenlimiet van de 95%-betrouwbaarheidsinterval, berekend op basis van het totaal aantal behandelde patiënten, in overeenstemming met de EU SmPC richtlijn ($3/4968 = 0,00060$, wat overeenkomt met 'zelden')

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, palpitaties, tremor, hypertensie, hypotensie, verhoogde polsdruk, beklemd gevoel op de borst, aritmieën en opvliegers.

Hypokalemie kan optreden na overdosering van fenoterol. Serumkaliumspiegels dienen in de gaten gehouden te worden.

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

Behandeling

Toediening van sedativa, tranquilizers en in ernstige gevallen intensieve therapie.

Bèta-receptor blokkers, liefst een selectieve β_1 -blokker, kunnen worden gebruikt als specifiek antidotum. Er moet echter rekening worden gehouden met een mogelijke verergering van de bronchiale obstructie. Bij patiënten met astma en COPD moet de dosering zorgvuldig aangepast worden omdat er een risico is van acute ernstige bronchospasmen die fataal kunnen zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Fenoterol en andere werkzame stoffen voor obstructieve luchtwegaandoeningen. ATC code: R03AK03.

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 Ca^{2+} , welke door de interactie van acetylcholine met muscarine-receptoren op bronchiaal glad spierweefsel veroorzaakt wordt. Ca^{2+} afgifte wordt gemedieerd door het second-messenger systeem, bestaande uit IP_3 (inositol trifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

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

In gecontroleerde studies (tot maximaal 90 dagen gebruik) in patiënten met bronchospasmen geassocieerd met chronic obstructive pulmonary disease (COPD), zoals chronische bronchitis en emfyseem, traden binnen 15 minuten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV_1 en $\text{FEF}_{25-75\%}$ 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 studies (tot maximaal 90 dagen gebruik) in patiënten met bronchospasmen geassocieerd met astma, traden in 40% van de patiënten significante verbeteringen van de longfunctie (FEV_1 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 adenylaatcyclase 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.

Fenoterolhydrobromide 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 geïnhibeed. Na toediening van hogere doseringen (0,6 mg) 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 supratherapeutische doseringen door bèta-1-receptor stimulatie.

Fenoterol heeft een positief isotroop en chronotroop effect op het hart (direct en/of via reflex). Zoals ook bij andere bèta-adrenerge middelen is QTc verlenging gemeld. Voor fenoterol was dit bescheiden en kwam het alleen voor bij hogere dan de aanbevolen doseringen. De klinische significantie is niet vastgesteld.

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.

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

Het therapeutische effect van de combinatie van ipratropiumbromide en fenoterolhydrobromide wordt bewerkstelligd door een lokale actie in de luchtwegen. De farmacodynamiek van de bronchodilatatie is daarom niet gerelateerd aan de farmacokinetiek van de werkzame bestanddelen.

Na inhalatie komt 10 tot 39 % van de dosis doorgaans terecht in de longen, afhankelijk van formulering, inhalatietechniek en hulpmiddel, terwijl het restant van de afgegeven dosis terechtkomt in het mondstuk, de mond en het bovenste deel van de luchtwegen (orofarynx). Met name na inhalatie met behulp van de RespiMat inhalator wordt experimenteel een tweemaal hogere hoeveelheid in de longen waargenomen in vergelijking met de dosis-aërosol. De afzetting in de orofarynx is overeenkomstig afgenomen. Het gedeelte van de dosis dat in de longen terechtkomt, wordt snel (binnen enkele minuten) opgenomen in de bloedcirculatie. De hoeveelheid werkzaam bestanddeel, dat wordt afgezet in de orofarynx, wordt langzaam doorgeslikt en passeert het maag-darmkanaal. De systemische blootstelling is daarom gerelateerd aan zowel de orale als de pulmonaire biologische beschikbaarheid.

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

Fenoterolhydrobromide

Absorptie

Na intraveneuze toediening worden vrij fenoterol en zijn conjugaten in de 24-uursurine geschat op 15 % en 27 % van de toegediende dosis. Na inhalatie met behulp van een dosis-aërosol wordt ongeveer 1 % van de geïnhaleerde dosis uitgescheiden als vrij fenoterol in de 24-uursurine. De totale systemische biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde doses fenoterolhydrobromide wordt, gebaseerd op deze gegevens, geschat op 7 %. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is laag (ongeveer 1,5%) ten gevolge van hoog first-pass metabolisme.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het schijnbare distributievolume van fenoterol bij steady-state (V_{dss}) ongeveer 189L (≈ 2.7 L/kg).

Fenoterol wordt voor ongeveer 40% gebonden aan plasma-eiwitten. Preklinische studies bij ratten lieten zien dat fenoterol en zijn metabolieten de bloed-hersenen barrière niet passeerden.

Metabolisme

Fenoterol wordt in de lever met name tot sulfaatconjugaten gemetaboliseerd.

Eliminatie

Kinetische parameters van fenoterol werden berekend op basis van plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Na intraveneuze toediening ontstaat een 3-fasenmodel, waarbij de terminale eliminatie halfwaardetijd ca. 3 uur is. Fenoterol heeft een totale klaring van 1.8 L/min en een renale klaring van 0.27 L/min.

In een excretiebalansstudie bedroeg de cumulatieve renale excretie (2 dagen) van geneesmiddelbetreffende radioactiviteit (inclusief moederverbinding en alle metabolieten) 65% van de dosis na intraveneuze toediening en de totale radioactiviteit uitgescheiden in de feces bedroeg 14,8%. Na orale toediening was de totale radioactiviteit uitgescheiden in de urine ongeveer 39% van de dosis en de totale radioactiviteit in de feces was 40% binnen 48 uur.

Ipratropiumbromide

Absorptie

Op basis van renale excretie is de totale systemische biologische beschikbaarheid van orale en geïnhaleerde doses ipratropiumbromide geschat op 2% en 7-28%, respectievelijk.

Kinetische parameters die de dispositie van ipratropium beschrijven zijn berekend aan de hand van plasmaspiegels na intraveneuze toediening. Een snelle bifasische afname is waargenomen in plasmaspiegels. De terminale eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,6 uur. Ipratropium heeft een totale klaring van 2,3 L/min en een renale klaring van 0,9 L/min.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het schijnbare distributievolume bij steady-state (V_{dss}) ongeveer 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Ipratropium wordt minder dan 20% gebonden aan plasma-eiwitten. Preklinische studies bij ratten en honden toonden aan dat de quarternaire amine ipratropium de bloed-hersenenbarrière niet passeert.

Metabolisme

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van een dosis gemetaboliseerd door oxidatie, waarschijnlijk voornamelijk in de lever. Binding van de hoofdmetabolieten aanwezig in de urine aan muscarine receptoren is verwaarloosbaar.

Eliminatie/Excretie

In een excretiebalansstudie bedroeg de cumulatieve renale excretie (6 dagen) van geneesmiddelbetreffende radioactiviteit (inclusief moederverbinding en alle metabolieten) 72,1% na intraveneuze toediening, 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale radioactiviteit uitgescheiden in de feces bedroeg 6,3% na intraveneuze toediening, 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie. De cumulatieve renale excretie (0-24 uur) van ipratropium (moederverbinding) is ongeveer 46% van een intraveneus toegediende dosis, minder dan 1% van een oraal toegediende dosis en ongeveer 3-13% van een geïnhaleerde dosis (m.b.v. Berodual dosis-aërosol). De eliminatie halfwaardetijd van de geneesmiddelbetreffende radioactiviteit (moederverbinding en alle metabolieten) is 3,6 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor het veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, reproductiestudies, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Berodual bevat naast de werkzame stoffen citroenzuur (E 330), gezuiverd water, absolute ethanol 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 voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 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 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik

Voordat de dosis-aërosol voor de eerste maal gebruikt wordt, dient het beschermdopje te worden verwijderd en 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 inhalator tussen duim en wijsvinger vast met het reservoir naar boven (duim onder, wijsvinger boven);
3. Adem zo diep mogelijk uit;
4. Plaats de inhalator 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.



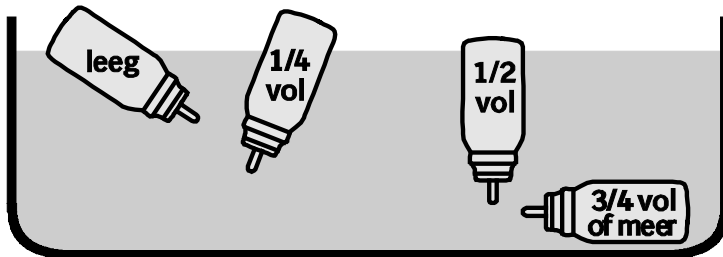
figuur 1

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

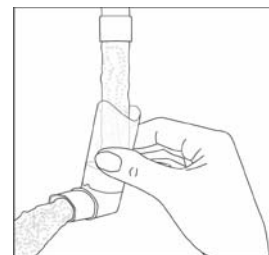
De inhoud van het reservoir kan als volgt geschat worden:

Door het reservoir te schudden kan men nagaan of er nog vloeistof in aanwezig is.

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



figuur 3

Het is belangrijk om het mondstuk van de inhalator schoon te houden, zodat er geen geneesmiddel achterblijft en zo de verstuiver blokkeert. Maak de inhalator daarom ten minste eenmaal per week schoon.

Om het mondstuk schoon te maken, verwijder eerst het beschermkapje en het reservoir van de inhalator. Spoel daarna met warm water door het mondstuk totdat er geen medicatie en/of vuil meer zichtbaar is (figuur 3). Schud het mondstuk na het schoonmaken en laat deze drogen aan de lucht; maak geen gebruik van verwarmingsmiddelen. Plaats het reservoir en beschermdopje terug, als het mondstuk droog is.

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
Tel: 0800- 2255889

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 VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

12 maart 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 en 6.6: 20 juni 2011