1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duovent® HFA
0,020 mg/0,050 mg
Aerosol, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ipratropiumbromide anhydraat 0,020 mg (= 0,021 mg ipratropiumbromide monohydraat) – Fenoterolhydrobromide 0,050 mg

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat ongeveer 13 mg alcohol (ethanol) per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duovent HFA is een bronchusverwijder aangewezen bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar voor de preventie en de symptomatische behandeling van chronisch obstructief longlijden dat gepaard gaat met een niet-permanent beperkte luchtstroom, zoals bronchiaal astma en chronische bronchitis met of zonder emfyseem.
Gelijktijdige behandeling met anti-inflammatoire middelen moet worden overwogen bij patiënten met bronchiaal astma of chronisch obstructief longlijden die gunstig reageren op corticosteroïden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De posologie moet individueel worden aangepast. De volgende dosissen worden aanbevolen:

Volwassenen:

- Tijdens aanvallen van acuut astma bedraagt de aanbevolen posologie 2 verstuivingen.
  In de meeste gevallen zijn 2 verstuivingen voldoende om een onmiddellijke verlichting van de symptomen te verkrijgen. In ernstige gevallen, als de ademhaling na 5 minuten niet verbeterd is, kunnen 2 supplementaire verstuivingen nodig zijn.
  Als de aanval na 4 verstuivingen nog niet verlicht is, kunnen herhaalde dosissen noodzakelijk zijn. In deze gevallen moet de patiënt zijn arts raadplegen of zich naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis begeven.
- Bij tussentijdse of langdurige behandelingen: 1 à 2 verstuivingen per keer, met een maximum van 8 verstuivingen per dag.
  De gemiddelde onderhoudsdosis bij volwassenen bedraagt 1 à 2 verstuivingen, 3 maal per dag.
- Bij patiënten die lijden aan bronchiaal astma, mag Duovent HFA aerosol oplossing alleen maar gebruikt worden in geval van behoefte.

Pediatrische patiënten:

- Kinderen ouder dan 6 jaar: zie volwassenen.
- Duovent HFA is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3).

Bij kinderen moet de behandeling altijd gebeuren op advies van de arts en onder toezicht van een volwassene.

Wijze van toediening

Patiënten moeten worden voorgelicht over het juiste gebruik van de aerosol oplossing om een doeltreffende behandeling te garanderen.

Vóór het eerste gebruik:
De beschermdop verwijderen en de klep tweemaal activeren vóór de eerste toepassing van de aerosol oplossing.
Als het apparaatje meer dan 3 dagen niet gebruikt geweest is, wordt aanbevolen de klep opnieuw éénmaal te activeren.
Vóór elk gebruik:

1. De beschermdop verwijderen.
2. Zo diep mogelijk uitademen (*los van het apparaat*).
3. Het mondstuk in de mond steken en goed met de lippen omsluiten zoals aangestoond in fig. 1.
4. *Langzaam* door de mond beginnen in te ademen, terwijl men een verstuiving van het aerosol uitvoert (door het apparaatje tussen duim en wijsvinger in te drukken) (fig. 1). De langzame *inademing zo diep mogelijk verder zetten.* De adem enkele seconden *inhouden*. Het apparaatje uit de mond nemen en langzaam uitademen. Dit hele proces herhalen voor een tweede verstuiving.
5. De beschermdop terugplaatsen na gebruik.



Fig. 1

Aangezien het busje onder druk van Duovent HFA niet doorschijnend is, kan men niet zien wanneer het leeg is. Het busje onder druk maakt 200 dosissen (verstuivingen) vrij. Na toediening van 200 dosissen kan het lijken alsof het nog een kleine hoeveelheid vloeistof bevat. De inhalator moet echter worden vervangen, zodat u zeker weet dat u bij elke handeling de juiste hoeveelheid van uw geneesmiddel binnenkrijgt.

- Reinig het mondstuk minstens 1x/week.
- Het is belangrijk dat het mondstuk van uw inhalator proper blijft om te voorkomen dat zichproduct in het mondstuk ophoopt en dat de spray blokkeert . De beschermdop verwijderen en het busje van het mondstuk verwijderen. Het mondstuk met warm water wassen totdat alle product of vuil verwijderd is.
- 

Fig. 2

- Nadat u deze hebt schoongemaakt, schud u het mondstuk af en laat u deze aan de lucht drogen, zonder een warmtebron te gebruiken. Van zodra het mondstuk droog is, het busje en de beschermdop terugplaatsen.

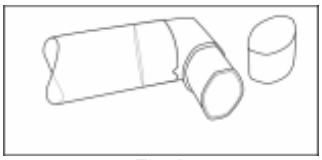


Fig. 3

Aandacht!
Het plastieken mondstuk is specifiek voor Duovent HFA aerosol oplossing, zodat u steeds de geschikte hoeveelheid product zou inhaleren. Deze mag niet samen gebruikt worden met het busje van een ander product. Ook mag de aerosol oplossing van Duovent HFA niet worden gebruikt met het mondstuk van een ander product.

Patiënten die voorbeschikt zijn voor glaucoom, moeten hun ogen beschermen (zie § 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 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 tachyaritmie.
- Kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Oogcomplicaties
Duovent HFA 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 HFA.
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 HFA 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 HFA, 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 HFA 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
In het geval van een acute dyspnoe die snel verergert, dient de patient onmiddellijk een arts te raadplegen.

Langdurig gebruik:

- Bij patiënten die aan bronchiaal astma lijden, wordt Duovent HFA alleen gebruikt indien nodig.
- 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.

Gelijktijdig gebruik met andere sympathomimetische bronchodilatoren
Gebruik van andere sympathicomimetische bronchusverwijders bovenop Duovent HFA mag slechts onder toezicht van de arts (zie rubriek 4.5).

Antidopingwaarschuwing
Als gevolg van de aanwezigheid van fenoterol kan het gebruik van Duovent HFA 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 HFA mag niet minder dan 12 uur vóór het begin van een anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonanesthetica toegediend worden.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 13 mg alcohol (ethanol) per dosis. De hoeveelheid in elke dosis van dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbare gevolgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het chronisch gelijktijdig toedienen van Duovent HFA met andere anticholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelengroep tegen problemen van het zenuw-, ademhalings- of maagdarmstelsel) is niet onderzocht. Het chronisch gelijktijdig toedienen van Duovent HFA met andere anticholinerge geneesmiddelen wordt bijgevolg niet aanbevolen.
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.
Een gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetica of anticholinergica kan de bijwerkingen van Duovent HFA 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.
Gelijktijdige toediening van een bètablokker kan leiden tot een potentieel ernstige vermindering van de bronchodilatatie en zo het effect van Duovent HFA reduceren of tegengaan. Daarom mag Duovent HFA enkel gebruikt worden met bètablokkers (oogdruppels inbegrepen) na evaluatie van de voordeel-risico verhouding.
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.
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.
Inhalatie van halogene koolwaterstoffen bij anesthesie, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kan de gevoeligheid verhogen voor de cardiovasculaire effecten van de bèta-2-mimetica.
Het effect van cisapride op de gastro-intestinale motiliteit kan worden verzwakt door gelijktijdige behandeling met Duovent HFA.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens of 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. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Bijgevolg moet men de nodige voorzorgsmaatregelen nemen in verband met het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester.
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).

Borstvoeding
Niet-klinische studies hebben aangetoond dat fenoterolhydrobromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of ipratropium overgaat in de moedermelk, maar het is onwaarschijnlijk dat ipratropium het kind significant bereikt, vooral dan na aerosolgebruik. Toch moet men de nodige voorzorg in acht nemen bij de toediening van Duovent HFA aan vrouwen die borstvoeding geven.

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 HFA. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel
De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-adrenerge eigenschappen van Duovent HFA. Zoals elke topische behandeling, kan Duovent HFA plaatselijke irritatie veroorzaken.
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.

Overzicht in tabelvorm van bijwerkingen
De bijwerkingen zijn geclassificeerd in functie van hun incidentie, gebruikmakend van het volgende systeem:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥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 bindweefselaandoeningen	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 HFA 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 -
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 aangezicht. Metabole acidose en hypokaliëmie werden ook waargenomen met fenoterol na toediening van hogere dosissen dan aanbevolen voor de geregistreerde indicaties van Duovent HFA. 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 HFA moet worden onderbroken. Het gehalte aan zuren en elektrolyten moet worden gemonitord.
De toediening van sedativa en, in ernstige gevallen,, een intensieve behandeling moet worden beschouwd.
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 HFA bevat 2 bronchusverwijders: ipratropium, een anticholinergicum, en fenoterol, een bèta-2-sympathicomimeticum.

Werkingsmechanisme
Ipratropium is een quaternair ammoniumderivaat met anticholinerge eigenschappen (parasympathicolyticum). De bronchodilatatie die volgt na inhalatie van Duovent HFA 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 ademhalingstelsel 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 (bijvoorbeeld bij tocolyse). 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 mediatoren 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 beta-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 toegediend via doseeraerosol, waren deze discreet en waargenomen bij doseringen hoger dan de aanbevolen doseringen. De systemische blootstelling na toediening met behulp van een vernevelaar (verneveloplossing in monodosissen) kan echter hoger zijn dan na toediening van de aanbevolen dosis via een doseeraerosol. 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 beta-agonisten op de skeletspieren betreft.
Duovent HFA 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 HFA 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 HFA, 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 30% 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*Absorptie
Na orale toediening is de biodisponibiliteit gering (ongeveer 1,5%). De absolute biologische beschikbaarheid van fenoterol na inhalatie is 18,7%. De absorptie uit de long volgt een bifasisch patroon. 30% van de dosis fenoterolhydrobromide wordt snel geabsorbeerd met een halfwaardetijd van 11 minuten, en 70% wordt langzaam geabsorbeerd met een halfwaardetijd van 120 minuten.

Distributie
Fenoterol is wijd verspreid in het lichaam. Ongeveer 40% van het geneesmiddel is gebonden aan plasma-eiwitten. In dit 3-compartimentenmodel is het schijnbare verdelingsvolume van fenoterol bij steady state (Vdss) ongeveer 189 L (≈ 2,7 L/kg).
Niet-klinische studies bij ratten hebben aangetoond dat fenoterol en zijn metabolieten de bloed-hersenbarrière niet passeren.

Biotransformatie
Fenoterol ondergaat bij de mens een uitgebreid metabolisme door conjugatie tot glucuroniden en sulfaten. Na orale toediening wordt fenoterol voornamelijk door sulfatering gemetaboliseerd. Deze metabole inactivatie van het moedermolecuul begint al in de darmwand.

Eliminatie
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%. Fenoterol heeft een totale klaring van 1,8 L/min en een renale klaring van 0,27 L/min.

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 ongeveer 3 uur. 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
Absorptie
De cumulatieve renale excretie (0-24u) van de oorspronkelijke substantie wordt geschat 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.

Distributie
De farmacokinetische parameters werden afgeleid uit de plasmaconcentratie na intraveneuze toediening. Een snelle bifasische daling in plasmawaarden werd opgemerkt. Het schijnbaar distributievolume bij evenwicht (Vdss) is ongeveer 176 L (≈ 2,4 L/kg). De plasma-eiwitbinding is laag (minder dan 20%). Niet-klinische studies bij ratten en honden toonden aan dat het quaternaire amine van ipratropium de bloed-hersen barrière niet passeert. De binding van de belangrijkste urinaire metabolieten aan de muscarinereceptor is verwaarloosbaar en de metabolieten moeten als onwerkzaam worden beschouwd.

Biotransformatie
Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis gemetaboliseerd, het grootste deel waarschijnlijk in de lever door oxidatie.

Eliminatie
De plasma-halfwaardetijd van het actief bestanddeel in de terminale phase is ongeveer 1,6 uur.
De totale klaring van ipratropium is 2,3 L/min. en de renale klaring is 0,9 L/min.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 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale radioactiviteit uitgescheiden in de feces was 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie.

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

Citroenzuur watervrij - Gezuiverd water – Absolute ethanol – Tetrafluoroethaan.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

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.
Het busje van Duovent HFA staat onder druk. Het mag niet doorboord worden, noch verbrand, noch blootgesteld aan temperaturen boven 50°C (zon, verwarmingstoestel...).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerosol, oplossing, busje onder druk van 10 ml goed voor 200 verstuivingen die elk 0,05 mg fenoterol en 0,02 mg ipratropium bevatten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
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: BE223063

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

07.05.2001 – 10.0.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST DD/MM/YYYY

06/05/2025