

DUOVENT® N

Boehringer Ingelheim

solução pressurizada para inalação

20 mcg + 50 mcg

Duovent® N
brometo de ipratrópio
bromidrato de fenoterol

APRESENTAÇÃO

Solução pressurizada para inalação de 20 mcg + 50 mcg/dose: frasco com 10 ml (200 doses), acompanhado de bocal.

INALAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada **dose (puff)** da solução pressurizada para inalação de DUOVENT N contém **20 mcg de brometo de ipratrópio**, correspondentes à 21 mcg de brometo de ipratrópio monoidratado ou a 161 mcg de ipratrópio, e **50 mcg mg de bromidrato de fenoterol**, correspondente a 395 mcg de fenoterol. Excipientes: ácido cítrico, álcool etílico, água purificada e norflurano (propelente HFA 134a). Teor alcoólico: 25%.

Cada vez que o aerossol é pressionado, libera uma dose ou um *puff* do medicamento.

NOVA FORMA FARMACÊUTICA QUE NÃO NECESSITA DO USO DA AEROCÂMERA.

1. INDICAÇÕES

DUOVENT N é um broncodilatador destinado ao tratamento e profilaxia dos sintomas de limitação de fluxo de ar reversível nos distúrbios obstrutivos crônicos das vias respiratórias como asma brônquica e, sobretudo bronquite crônica, com ou sem enfisema pulmonar.

Deve-se considerar a adoção de um tratamento anti-inflamatório concomitante para pacientes com asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que responda ao tratamento com esteroides.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia do uso desse produto em pacientes portadores de DPOC com idade abaixo de 18 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o brometo de ipratrópio não possui efeitos prejudiciais sobre a secreção mucosa das vias aéreas, o *clearance* mucociliar e a troca gasosa.

Estudos realizados em pacientes com asma e DPOC demonstraram que DUOVENT N solução pressurizada para inalação tem efeito superior ao dos seus componentes isolados.

Dois estudos (um com pacientes com asma, um com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)), demonstraram que DUOVENT N é tão eficaz quanto o dobro da dose de fenoterol administrado sem ipratrópio; entretanto, foi mais bem tolerado nos estudos de resposta à dose cumulativa.

Nos casos de broncoconstrição aguda DUOVENT N exerce sua ação logo após a administração, sendo também apropriado para o tratamento de episódios de broncoespeasmo .

1. Elwood RK, Abboud RT. The short-term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma.,J Allergy Clin Immunol 1982;69: 467-473.
2. Solari G. Acute Bronchodilatory effect of a synthetic anticholinergic compound, ipratropium bromide, a beta-2-sympathomimetic agent, fenoterol, and their combination in chronic obstructive pulmonary disease.. Schweiz Rundsch Med Prax 1981;70:2013-2019.
3. Zuck P, Peiffert G, Jirou-Najou JL. Study of fenoterol and ipratropium bromide additive action in asthma patients.. Symp on Anticholinergic Therapy - The State of the Art, Stratford-upon-Avon 8-9 Sep 1988. Postgrad Med J 1987;63(Suppl 1):14a

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: adrenérgicos em combinação com anticolinérgicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias.

DUOVENT N PROFISSIONAL

DUOVENT N contém duas substâncias broncodilatadoras ativas: brometo de ipratrópio, que possui propriedades anticolinérgicas, e bromidrato de fenoterol, um agente beta-adrenérgico.

O brometo de ipratrópio é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, o brometo de ipratrópio inibe o reflexo vagal, antagonizando a ação da acetilcolina, o agente transmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos impedem o aumento da concentração intracelular de Cálcio Ca^{++} o que é causado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico na musculatura lisa brônquica. A liberação de Ca^{++} é mediada pelo sistema de segundo mensageiro consistindo de IP3(trifosfato de inositol) e DAG (diacilglicerol).

O efeito broncodilatador obtido após a inalação do brometo de ipratrópio é basicamente local e específico para o pulmão, não sendo de natureza sistêmica.

O bromidrato de fenoterol é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores β_2 , em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores β_1 ocorre em dose mais alta. A ocupação de um receptor β_2 ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs.

O aumento do AMP cíclico ativa a proteína quinase A e esta então fosforila as proteínas-alvo nas células da musculatura lisa. Em resposta a isso, ocorre fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, inibição da hidrólise da fosfoinositida e a abertura dos canais largos de condutância de potássio-cálcio ativados.

O bromidrato de fenoterol relaxa a musculatura lisa brônquica e vascular e protege contra estímulos broncoconstritores tais como histamina, metacolina, ar frio e alérgeno (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos é inibida. Além disso, demonstrou-se um aumento no *clearance* mucociliar após a administração de doses mais elevadas de fenoterol (0,6mg).

As concentrações plasmáticas mais elevadas, que são mais frequentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração intravenosa, inibem a motilidade uterina. Observam-se também em doses mais elevadas efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalemia, sendo esta última causada pelo aumento de captação de K^+ , principalmente para dentro do músculo esquelético. Os efeitos beta-adrenérgicos no coração, tais como aumento do ritmo cardíaco e da contratilidade, são causados pelos efeitos vasculares do fenoterol, pela estimulação do receptor β_2 cardíaco e, em doses supratrapêuticas, pelo estímulo do receptor β_1 . Assim como outros agentes beta-adrenérgicos, foram relatados prolongamentos do intervalo QTc, que no caso do fenoterol solução pressurizada para inalação foram discretos e observados em doses acima da recomendada. Entretanto, a exposição sistêmica após a administração com nebulizadores (UDVs- *unit dose vial*, solução para inalação) poderia ser mais elevada, que com as doses por solução pressurizada para inalação recomendadas.

Ainda não foi estabelecida a relevância clínica. O efeito dos beta-agonistas, mais frequentemente observado, é o tremor. Diferentemente dos efeitos sobre a musculatura lisa brônquica, os efeitos sistêmicos no músculo esquelético dos beta-agonistas estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância.

O uso concomitante destes dois princípios ativos dilata os brônquios pela atuação em diferentes sítios de ação farmacológica. Deste modo, as duas substâncias ativas complementam-se mutuamente em sua ação sinérgica espasmolítica do músculo brônquico e permitem ampla utilização terapêutica nos distúrbios broncopulmonares associados com constrição do trato respiratório. A ação complementar é tal que permite a utilização de pequena quantidade do composto beta-adrenérgico para a obtenção do efeito desejado, sem potencializar as reações adversas, facilitando a individualização da dose para cada paciente.

Farmacocinética

O efeito terapêutico da associação de brometo de ipratrópio e bromidrato de fenoterol é devido à ação local nas vias aéreas. A farmacodinâmica da broncodilatação não é, portanto relatada para a farmacocinética dos princípios ativos da formulação.

Após a inalação, 10 a 39% da dose é geralmente depositada nos pulmões, dependendo da formulação, da técnica de inalação e do dispositivo; o restante da dose liberada se deposita no bocal, boca e parte superior do trato respiratório (orofaringe). Uma quantidade similar da dose é depositada no trato respiratório após inalação por solução pressurizada para inalação, seja usando-se HFA.

A porção da dose que é depositada nos pulmões atinge a circulação rapidamente (dentro de minutos). A quantidade de substância ativa depositada na orofaringe é lentamente deglutida e passa para o trato

DUOVENT N PROFISSIONAL

gastrointestinal. Portanto, a exposição sistêmica é uma função de ambas, a biodisponibilidade oral e pulmonar.

Não há evidência de que a farmacocinética de ambos os ingredientes em combinação seja diferente daquela das substâncias isoladas.

bromidrato de fenoterol

A parcela ingerida é metabolizada principalmente a sulfatos conjugados. A biodisponibilidade absoluta após administração oral é baixa (aproximadamente 1,5%).

Após administração intravenosa, fenoterol livre e fenoterol conjugado se aproximam a 15% e 27%, respectivamente, da dose administrada na urina de 24 horas. Após uso por inalador com dose medida, aproximadamente, 1% da dose inalada é excretada como fenoterol livre na urina de 24 horas. Com base nestes dados, a biodisponibilidade sistêmica total das doses inaladas de bromidrato de fenoterol é estimada em 7%.

Os parâmetros cinéticos descrevendo a disposição do fenoterol são calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. Após administração intravenosa, os perfis de concentração plasmática-tempo podem ser descritos por um modelo tricompartmentado, segundo o qual a meia-vida terminal é de aproximadamente 3 horas. Neste modelo tricompartmentado, o volume aparente de distribuição do fenoterol no estado de equilíbrio (V_{dss}) é de aproximadamente 189 L ($\approx 2,7$ L/kg).

Cerca de 40% da droga liga-se a proteínas plasmáticas. Estudos pré-clínicos com ratos revelaram que o fenoterol e seus metabólitos não cruzam a barreira hematocefálica. Fenoterol tem um clearance total de 1,8 L/minuto e um clearance renal de 0,27 L/minuto.

Em um estudo do balanço de excreção, a excreção renal cumulativa (2 dias) da radiatividade relacionada ao fármaco (incluindo o composto parental e todos os metabólitos) contribuiu para 65% da dose após administração intravenosa e a radiatividade total excretada nas fezes foi de 14,8% da dose. Após administração oral, a radiatividade total excretada na urina foi de aproximadamente 39% da dose e a radiatividade total excretada nas fezes foi de 40,2% da dose, dentro de 48 horas.

brometo de ipratrópio

A excreção renal cumulativa (0-24 horas) do ipratrópio (composto parental) corresponde a aproximadamente 46% de uma dose administrada por via intravenosa, abaixo de 1% de uma dose oral e, aproximadamente, 3 a 13% de uma dose inalada via inalador com dose medida. Com base nestes dados, a biodisponibilidade sistêmica total das doses oral e inalada de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e 7 a 28%, respectivamente. Levando isto em conta, as porções deglutidas da dose de brometo de ipratrópio não contribuem de forma relevante à exposição sistêmica.

Os parâmetros cinéticos descrevendo a deposição do ipratrópio foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. Um rápido declínio bifásico nas concentrações plasmáticas é observado. O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) é de aproximadamente 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). O fármaco é minimamente (menos que 20%) ligado às proteínas plasmáticas. Estudos pré-clínicos com ratos e cães revelaram que a amina quaternária ipratrópio não cruza a barreira hematoencefálica.

A meia-vida da fase de eliminação terminal é de aproximadamente 1,6 hora. O ipratrópio tem um *clearance* total de 2,3 L/minuto e um *clearance* renal de 0,9 L/minuto. Após administração intravenosa, aproximadamente 60% da dose são metabolizados, em sua maioria, provavelmente no fígado por oxidação.

Em um estudo do balanço de excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) da radiatividade relacionada ao fármaco (incluindo o composto parental e todos os metabólitos) contribuiu para 72,1% após administração intravenosa, 9,3% após administração oral e 3,2% após inalação. A radiatividade total excretada via fezes foi de 6,3% após aplicação intravenosa, 88,5% após dosagem oral e 69,4% após inalação. Em relação à excreção da radiatividade relacionada ao fármaco após administração intravenosa, a principal excreção ocorre via rins. A meia-vida para eliminação da radiatividade relacionada ao fármaco (composto parental e metabólitos) é de 3,6 horas. A ligação dos principais metabólitos urinários ao receptor muscarínico é desprezível e os metabólitos têm de ser considerados ineficazes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DUOVENT N PROFISSIONAL

DUOVENT N é contraindicado em pacientes com cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e taquiarritmia. DUOVENT N é também contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol, substâncias atópicas ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Após a administração de DUOVENT N podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata, demonstrado por raros casos de urticária, edema angioneurótico, erupções cutâneas (*rash*), broncoespasmos, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Broncospasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios, DUOVENT N pode resultar em broncospasmo paradoxal, que pode ser fatal. Se ocorrer broncospasmo paradoxal, o uso de DUOVENT N deve ser descontinuado imediatamente e substituído por tratamento alternativo.

Complicações oculares

DUOVENT N deve ser usado com cautela em pacientes predispostos a glaucoma de ângulo fechado, ou com obstrução preexistente no fluxo do trato urinário (por exemplo, hiperplasia prostática ou obstrução do colo da bexiga).

Relataram-se casos isolados de complicações oculares como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinados ou não com beta₂-agonistas, entrou em contato, inadvertidamente, com os olhos. Portanto, os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de DUOVENT N solução pressurizada para inalação. Deve-se ter cuidado para o produto não entrar em contato com os olhos.

Desconforto ou dor nos olhos, visão embaçada, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntival e da córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, devem-se administrar soluções mióticas e procurar um especialista imediatamente.

Assim, pacientes devem ser instruídos para a administração correta de DUOVENT N.

Cuidados devem ser tomados para que o produto não entre nos olhos.

Efeitos sistêmicos

Em pacientes com diabetes mellitus descompensado, infarto recente do miocárdio, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo, feocromocitoma ou obstrução do trato urinário pré-existente (por exemplo, hiperplasia prostática ou obstrução do colo da bexiga), DUOVENT N deve ser utilizado somente após minuciosa avaliação do risco/benefício, sobretudo quando em doses maiores do que as recomendadas.

Efeitos cardiovasculares:

Efeitos cardiovasculares podem ser vistos com drogas simpatomiméticas, incluindo DUOVENT N. Há relato em dados pós-comercialização e de literatura de rara ocorrência de isquemia do miocárdio associada com beta-agonistas. Pacientes com doença cardíaca subjacente grave (doença cardíaca isquêmica, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo DUOVENT N, devem ser advertidos para procurar assistência médica se surgirem dor no peito ou outros sintomas de agravamento de doença cardíaca. Deve-se ter atenção na avaliação de sintomas como dispnéia e dor no peito, já que os mesmos podem ser de origem tanto cardíaca como respiratória.

Hipocalemia

O tratamento com beta₂-agonistas pode provocar hipocalemia potencialmente severa.

Distúrbios da motilidade gastro-intestinal

Pacientes com fibrose cística podem estar mais propensos a distúrbios da motilidade gastrointestinal.

DUOVENT N PROFISSIONAL**Dispneia**

Os pacientes devem ser orientados a consultar o médico em caso de dispnéia aguda ou piora rápida da dispnéia.

ATENÇÃO: DUOVENT N possui metade da concentração do DUOVENT na formulação antiga com CFC. Portanto, **1 DOSE (PUFF)** da formulação com CFC equivale a 0,04mg e 0,1mg de brometo de ipratrópio e bromidrato de fenoterol, respectivamente, e **1 DOSE (PUFF)** da formulação com HFA equivale a 0,02mg e 0,05 mg de brometo de ipratrópio e bromidrato de fenoterol, respectivamente. **Com relação a ajuste posológico, vide item 8: “Posologia e modo de usar”**

Uso prolongado

- Em pacientes com asma DUOVENT N deve ser utilizado somente segundo a necessidade. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada, o uso conforme a demanda (orientado pelos sintomas) pode ser preferível ao uso regular.
- Deve-se considerar a adição ou o aumento da terapia anti-inflamatória para controlar a inflamação das vias aéreas e para prevenir a deterioração do controle da doença em pacientes com asma e com DPOC, que responda a esteróides.

O uso regular de quantidades crescentes de produtos contendo beta₂-agonistas, tais como DUOVENT N, para controlar sintomas de obstrução brônquica pode significar um controle inadequado da doença. Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e, eventualmente perigoso, simplesmente aumentar o uso de beta₂-agonistas como o DUOVENT N além da dose recomendada e por período de tempo prolongado. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento anti-inflamatório com corticosteroides inalatórios, deverão ser reavaliados, a fim de prevenir uma potencial ameaça à vida pela deterioração do controle da doença.

Outros broncodilatadores simpaticomiméticos devem ser utilizados com DUOVENT N somente sob supervisão médica (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Desconhecem-se restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade superior a 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Doping

O uso de DUOVENT N pode levar a resultados positivos em relação ao fenoterol, nos testes para abuso de substância não-clínica, por exemplo, no contexto de aumento do desempenho atlético (*doping*).

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo a respeito dos efeitos sobre a habilidade de dirigir e usar máquinas foi realizado. Entretanto, os pacientes podem experimentar efeitos indesejáveis tais como vertigem, tremor, distúrbio de acomodação, midríase e visão embaçada durante tratamento com DUOVENT N. Portanto, cautela deve ser recomendada ao dirigir automóvel ou operar maquinário. Se os pacientes experimentarem os efeitos mencionados acima, deverão evitar tarefas potencialmente arriscadas tais como dirigir ou operar maquinário.

Fertilidade, gravidez e lactação**Gravidez**

Dados pré-clínicos combinados com experiências disponíveis em humanos não mostraram evidências de efeitos nocivos de fenoterol ou ipratrópio durante a gravidez.

Todavia, devem-se observar as precauções usuais quanto ao uso de medicamentos durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre.

Deve-se considerar o efeito inibidor do fenoterol sobre as contrações uterinas.

Lactação

Estudos não-clínicos mostraram que bromidrato de fenoterol é excretado pelo leite materno. Não se sabe se o ipratrópio é excretado no leite materno, no entanto, é improvável que o ipratrópio alcance o recém-

DUOVENT N PROFISSIONAL

nascido de maneira importante, especialmente quando administrado em forma de solução pressurizada para inalação. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite materno, DUOVENT N deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Fertilidade

Não há, até o momento, dados clínicos disponíveis sobre fertilidade, tampouco o uso da combinação de brometo de ipratrópio e bromidrato de fenoterol (DUOVENT N). Da mesma forma, não há dados clínicos disponíveis para cada um dos componentes da combinação. Estudos não-clínicos desenvolvidos com os componentes isoladamente não mostraram efeito adverso sobre a fertilidade.

Este medicamento está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração contínua de DUOVENT N com outros medicamentos anticolinérgicos não foi estudada. Portanto, o uso contínuo de DUOVENT N com outros medicamentos anticolinérgicos não é recomendado.

Outros beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e derivados das xantinas (tais como teofilina) podem potencializar o efeito broncodilatador de DUOVENT N. Por outro lado, o uso concomitante de outros beta-miméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica, e derivados da xantina (por exemplo, teofilina) pode produzir um aumento das reações adversas.

A administração simultânea de beta-bloqueadores (como propanolol) pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

O uso de derivados xantínicos, corticosteroides (como dexametasona, prednisona) e diuréticos (como furosemida) pode aumentar a hipopotassemia induzida por beta-agonistas. Este fato deve ser levado em consideração particularmente em pacientes com obstrução severa das vias aéreas.

A hipopotassemia pode resultar num aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes que utilizam digoxina. Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipopotassemia sobre o ritmo cardíaco. Nestes casos recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de potássio.

Medicamentos contendo beta₂-agonistas devem ser administrados com cuidado a pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (como tranilcipromina) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriplina, imipramina), uma vez que pode ocorrer potencialização da ação dos agonistas beta-adrenérgicos.

A inalação de anestésicos halogenados tais como halotano, tricloroetileno e enflurano pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz direta, calor e congelamento. O frasco está sob pressão, logo, não deve ser aberto à força nem exposto a temperaturas acima de 50°C. O prazo de validade do produto é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tubo de aço inoxidável contendo um líquido praticamente incolor com odor etanólico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades individuais. Para adultos e crianças maiores de 6 anos, recomenda-se a seguinte posologia:

Episódios de asma aguda:

Em muitos casos, a inalação de **2 DOSES, ou seja, 2 puffs (0,04mg + 0,1mg)** da solução pressurizada para inalação por via oral é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Em casos mais graves, caso não observe melhora na respiração após 5 minutos, pode-se proceder com mais **2 DOSES, ou seja, 2 puffs (0,04mg + 0,1mg)**. Não ocorrendo alívio dos sintomas, doses adicionais podem ser necessárias.

DUOVENT N PROFISSIONAL

Nesses casos, os pacientes devem ser orientados a consultar o médico imediatamente ou procurar o hospital mais próximo.

Tratamento intermitente e em longo prazo (na asma, DUOVENT N solução pressurizada para inalação deve ser usado somente segundo a necessidade):

Inalação de **1 a 2 DOSES (0,02 mg+0,05mg a 0,04mg+0,1mg)** da solução pressurizada para inalação por via oral, até o máximo de **8 DOSES (0,16mg+0,4mg) ao dia** - em média **1 a 2 DOSES, 3 vezes ao dia**.

Para crianças, recomenda-se o uso de DUOVENT N solução pressurizada para inalação somente sob orientação médica e supervisão de um adulto.

Instruções de uso

Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto da solução pressurizada para inalação para assegurar o sucesso do tratamento.

Retire a tampa protetora e pressione a válvula duas vezes antes de usar a solução pressurizada para inalação pela primeira vez. Evite o contato com os olhos.

As seguintes instruções devem ser seguidas antes de cada uso:

1. Retire a tampa protetora (se o inalador não for utilizado por mais de três dias, a válvula deve ser acionada uma vez antes de seu uso).
2. Expire profundamente.
3. Segure o inalador conforme figura abaixo, e coloque os lábios em volta do bocal. A seta e a base do frasco devem apontar para cima.

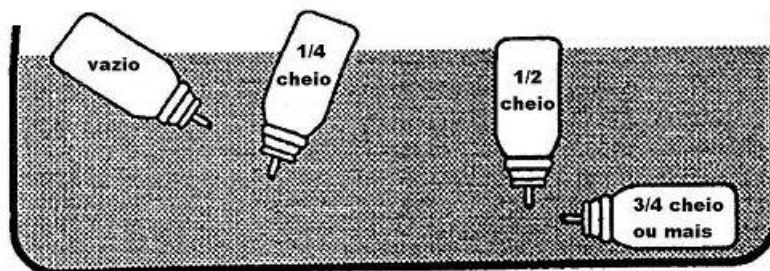


4. Inspire o mais profundamente possível, e ao mesmo tempo pressione firmemente a base do frasco, isto liberará uma dose de solução pressurizada (*puff*). Prenda a respiração por poucos segundos (5 a 10 segundos), depois retire da boca o bocal e expire. Repita esses passos para a segunda inalação.
5. Recoloque a tampa protetora após o uso.

Como o frasco não é transparente, não é possível visualizar quando o mesmo estiver vazio. O inalador libera **200 DOSES**. Quando todos esses 200 *puffs* tiverem sido usados, o frasco ainda parecerá conter uma pequena quantidade de líquido. O inalador deve, porém, ser substituído porque você pode não mais receber a quantidade certa para o seu tratamento.

A quantidade no seu inalador pode ser verificada como segue:

- Agitando o frasco demonstrará se ainda resta algum líquido remanescente.
- Alternativamente, remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um vasilhame com água. O conteúdo do frasco pode ser estimado pela observação de sua posição na água.



Limpe seu inalador, pelo menos, uma vez por semana.

É importante manter limpo o bocal de seu inalador, para assegurar que o medicamento não se acumule e bloqueie o spray.

Para limpeza, primeiro tire a tampa de proteção e remova o frasco do inalador. Enxágue o inalador com água quente, até que nenhum acúmulo de medicamento e/ou sujeira seja perceptível.

Após a limpeza, sacuda o inalador e deixe-o secando ao ar, sem usar qualquer sistema de aquecimento.

Uma vez que o bocal esteja seco, recoloque o frasco e a tampa de proteção.

ATENÇÃO: o bocal plástico foi especialmente desenvolvido para uso com DUOVENT N solução pressurizada para inalação, para garantir a administração da quantidade correta de medicamento. O bocal nunca deve ser utilizado com outra solução pressurizada para inalação, assim como DUOVENT N também não deve ser utilizado com outro bocal que não o fornecido com o produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas e beta-adrenérgicas de DUOVENT N. Da mesma forma que com todas as terapias por inalação, DUOVENT N pode provocar sintomas de irritação local. Reações adversas ao fármaco foram identificadas a partir de dados obtidos em ensaios clínicos e farmacovigilância durante seu uso pós-aprovação.

Os efeitos colaterais mais frequentes relatados nos ensaios clínicos foram tosse, boca seca, dor de cabeça, tremor, faringite, náusea, vertigem, disfonia, taquicardia, palpitações, vômito, pressão arterial sistólica aumentada e nervosismo.

- Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): tosse
- Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): nervosismo, cefaléia, tremores musculares, tontura, taquicardia, palpitações, faringite, disfonia, boca seca, náusea, vômitos, aumento da pressão arterial sistólica.
- Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): hipersensibilidade, reação anafilática, hipocalcemia, agitação, transtorno mental, glaucoma, aumento da pressão intraocular, distúrbios de acomodação visual, midríase, visão embaçada, dor ocular, edema córneo, hiperemia conjuntival, visão em halos, arritmias, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, isquemia do miocárdio, broncoespasmo, irritação da garganta, edema faríngeo, espasmo de laringe, broncoespasmo paradoxal, garganta seca, estomatite, glossite, distúrbios da motilidade gastrointestinal, diarreia, constipação, edema bucal, erupção cutânea (*rash*), urticária, prurido, edema angioneurótico, sudorese, mialgia, câibras, fraqueza muscular, retenção urinária, diminuição da pressão arterial diastólica.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: os eventuais sintomas de superdose relacionam-se basicamente com o fenoterol.

DUOVENT N PROFISSIONAL

Os sintomas de superdose esperados são aqueles decorrentes da excessiva estimulação beta-adrenérgica, tais como taquicardia, palpitação, tremor, hipertensão, hipotensão, pressão do pulso ampliada, dor do tipo angina, arritmias e rubor. Também foram observadas acidose metabólica e hipocalcemia relacionadas ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de DUOVENT N.

Os sintomas de superdose previstos com o brometo de ipratrópio, como secura da boca e distúrbios da acomodação visual são leves, pois a biodisponibilidade sistêmica do ipratrópio inalado é muito baixa.

Tratamento: o tratamento com DUOVENT N deve ser descontinuado. Monitoramento ácido-base e de eletrólitos deve ser considerado. Administrar sedativos, tranquilizantes; em casos graves instituir medidas e cuidados terapêuticos. Como antídoto específico recomendam-se beta-bloqueadores, preferencialmente beta₁-seletivos; contudo, deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e a dose deve ser ajustada nos pacientes com asma ou DPOC, devido ao risco de broncoespasmo grave, que pode ser fatal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0367.0050

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím.e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt , km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

Venda sob prescrição médica

20140505

HFA 14-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0275849131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	00275849131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	Aerossol 20 mcg + 50 mcg 10 ml
06/06/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VPS	Aerossol 20 mcg + 50 mcg 10ml