

Duovent®
brometo de ipratrópio
bromidrato de fenoterol

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Forma farmacêutica e apresentação

Aerossol dosificador:

Frasco com 15 ml, acompanhado de bocal e AEROCÂMERA.

Uso adulto e pediátrico

Composição

Cada dose do aerossol contém:

brometo de ipratrópio 0,040 mg

bromidrato de fenoterol 0,100 mg

Excipientes: lecitina de soja, monofluortriclorometano, mistura de gases propelentes.

Informação ao paciente

DUOVENT é um medicamento destinado ao tratamento e à profilaxia da asma e da bronquite crônica. O efeito broncodilatador de DUOVENT inicia-se quase imediatamente após a inalação, perdurando, em média, por 6 a 8 horas. Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O recipiente do aerossol encontra-se sob pressão, não devendo ser forçado nem exposto a temperaturas superiores a 50°C. O prazo de validade do produto encontra-se estampado no cartucho. Não utilizar produto com prazo de validade vencido. Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Para a correta utilização do produto, siga a prescrição médica e o item “**Posologia e modo de usar**”. Evite o contato do aerossol com os olhos. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Como efeitos colaterais mais importantes, sobretudo em pacientes hipersensíveis, podem ocorrer ligeiros tremores dos dedos, inquietação, palpitação, taquicardia e secura da boca. No caso do aparecimento de reações diferentes ou desagradáveis, procure orientação médica. **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.** DUOVENT deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes não controlada, infarto recente do miocárdio, alterações cardiovasculares graves, hipertireoidismo e feocromocitoma. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. Não utilize o produto na gravidez e na lactação.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Informação técnica

DUOVENT 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 monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico) causado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico na musculatura lisa brônquica. O efeito broncodilatador obtido após a inalação do brometo de ipratrópio é basicamente local e específico para o pulmão, não sendo de natureza sistêmica.

Em estudos controlados de até 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema), observou-se uma significativa melhora na função pulmonar (aumento de 15% ou mais no VEF₁ e no FEF_{25-75%}) dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1-2 horas e persistindo, na maioria dos pacientes, até 6 horas. Em estudos controlados de até 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à asma, observou-se uma significativa melhora da função pulmonar (aumento de 15% ou mais no VEF₁) em 40% dos pacientes estudados. 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.

O bromidrato de fenoterol é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta₂, em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta₁ ocorre em dose mais alta. A ocupação de um receptor beta₂ 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 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.

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 hipocalcemia, 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 beta₂ cardíaco e, em doses supraterapêuticas, pelo estímulo do receptor beta₁. Assim como outros agentes beta-adrenérgicos, foram relatados prolongamentos QTc, que no caso do fenoterol foram discretos e observados em doses acima da recomendada. Ainda não foi estabelecida a relevância clínica. O efeito dos beta-agonistas mais freqüentemente observado é o tremor. Diferentemente dos efeitos na musculatura lisa brônquica, os efeitos sistêmicos dos beta-agonistas estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância.

Estudos clínicos demonstraram que fenoterol é altamente eficaz no broncoespasmo manifesto, prevenindo a broncoconstrição causada pela exposição a vários estímulos tais como exercício, ar frio e a fase precoce após exposição a alérgenos.

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.

Nos pacientes com asma e com doença pulmonar obstrutiva crônica, DUOVENT demonstrou ser tão eficaz quanto o dobro da dose de fenoterol sem ipratrópio; entretanto, foi mais bem tolerado nos estudos de resposta à dose cumulativa.

Estudos realizados em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica demonstraram que DUOVENT aerossol tem efeito superior ao dos seus componentes isolados.

DUOVENT exerce sua ação logo após a administração nos casos de broncoconstrição aguda, sendo também apropriado para o tratamento de ataques de asma aguda.

Farmacocinética

Cerca de 16% da dose é depositada no trato respiratório após inalação com o aerossol dosificador. A parcela remanescente é deglutida.

As substâncias ativas (bromidrato de fenoterol e brometo de ipratrópio) são absorvidas muito rapidamente pelo trato respiratório. O pico de concentração plasmática é alcançado em poucos minutos após a inalação. Não há evidência de que a farmacocinética dos componentes ativos combinados difira da dos seus componentes isolados.

- *bromidrato de fenoterol*: a parcela deglutida é metabolizada principalmente a sulfatos conjugados. A biodisponibilidade absoluta após administração oral é baixa (aproximadamente 1,5%). Observaram-se três fases após administração intravenosa, e a

meia-vida da fase terminal foi de aproximadamente 3 horas. O fenoterol e seus compostos conjugados são rapidamente excretados por via renal (*clearance* renal: 267 ml/min). Cerca de 40-55% da droga liga-se a proteínas plasmáticas. No seu estado não-metabolizado, o bromidrato de fenoterol pode lentamente atravessar a placenta e passar para o leite materno.

- *brometo de ipratrópio*: a biodisponibilidade absoluta da parcela deglutida é baixa (aproximadamente 2%). Após administração intravenosa observa-se um rápido declínio bifásico do ipratrópio no plasma. A meia-vida da fase terminal de eliminação foi de cerca de 1,6 horas. O *clearance* total da substância ativa é de 2,3 l/min. Aproximadamente 40% do *clearance* é renal (0,9 l/min) e 60% não-renal, isto é, principalmente por metabólitos hepáticos. Os principais metabólitos encontrados na urina ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos. Após administração intravenosa, 46% do ingrediente ativo é excretado pelos rins, e após inalação com o aerossol dosificador, 4.4-13.1% é excretado na urina na forma inalterada.

Uma quantidade mínima da droga liga-se a proteínas plasmáticas (menos de 20%). O íon ipratrópio não atravessa a barreira hemato-encefálica mas desconhece-se se atravessa a barreira placentária.

Em estudos de toxicidade aguda realizados com DUOVENT na proporção de 1:2,5 (brometo de ipratrópio:bromidrato de fenoterol) em camundongos e ratos com administração oral, intravenosa e inalatória, os valores de DL₅₀ mostraram baixo índice de toxicidade. Eles foram determinados mais pelo brometo de ipratrópio do que pelo bromidrato de fenoterol, sem nenhuma indicação de potencialização.

Após administração intravenosa de DUOVENT em cães e por inalação em ratos e cães por até 4 semanas, observaram-se pequenos efeitos tóxicos em concentrações centenas de vezes maiores que a recomendada para o homem. Observaram-se cicatrizes no miocárdio ventricular esquerdo em um único cão do grupo que recebeu a dose intravenosa mais alta (84 mcg/kg/dia).

Estudos de 13 semanas em ratos, administrando-se DUOVENT por via oral, e em cães por inalação, não mostraram qualquer alteração toxicológica além daquela proporcional aos compostos individuais.

Todos os sistemas toxicológicos pareceram ser relacionados à substância e já eram bem conhecidos a partir da documentação do bromidrato de fenoterol e do brometo de ipratrópio. Não houve indicação de potencialização quando se administraram concomitantemente o brometo de ipratrópio e o bromidrato de fenoterol.

Após inalação de DUOVENT em ratos e coelhos não ocorreram efeitos teratogênicos, que também não ocorreram após administração de brometo de ipratrópio, ocorrendo somente após administração de doses extremamente altas (tóxicas) de bromidrato de fenoterol.

Não se realizaram estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com DUOVENT. Porém, ensaios *in vitro* e *in vivo* revelaram que nem brometo de ipratrópio nem bromidrato de fenoterol têm potencial mutagênico.

Adicionalmente, estudos de carcinogenicidade por um período de 2 anos com inalação de até 2 mg/kg/dia de bromidrato de fenoterol em ratos e administração oral de até 6 mg/kg/dia de brometo de ipratrópio em camundongos e ratos também não revelaram efeitos patológicos.

Após administração oral de doses muito elevadas de bromidrato de fenoterol (25 mg/kg/dia), ocorreram leiomioma uterino em camundongos e leiomioma mesovariano em ratos.

Estes resultados podem ser explicados pelos efeitos farmacodinâmicos deste tipo de composto nos beta-receptores da musculatura lisa do útero. Epidemiologicamente, não há indicação de que possa haver desenvolvimento de tumores comparáveis em humanos em condições terapêuticas.

Indicações

DUOVENT é um broncodilatador destinado ao tratamento e à profilaxia do broncoespasmo reversível nos distúrbios obstrutivos crônicos das vias respiratórias, tais como asma brônquica e, sobretudo, bronquite crônica, com ou sem enfisema.

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

Contra-indicações

DUOVENT é contra-indicado em pacientes com cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e taquiarritmia. DUOVENT também é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol, às substâncias atropínicas ou aos excipientes da fórmula.

DUOVENT aerossol não deve ser administrado em pacientes com história de hipersensibilidade à lecitina de soja ou a produtos alimentícios correlatos, como soja e amendoim.

Precauções

Os pacientes devem procurar imediatamente o médico em caso de dispnéia aguda ou piora rápida da dispnéia (dificuldade de respiração).

Uso prolongado:

- **Em pacientes com asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica leve, o uso sob demanda (orientado pelos sintomas) pode ser preferível ao uso regular.**
- **Deve-se considerar a adição ou o aumento da terapia antiinflamatória para controlar a inflamação das vias aéreas e para prevenir a deterioração do controle da doença em pacientes com asma brônquica e com doença pulmonar obstrutiva crônica, que responda a esteróides.**

O uso regular de quantidades crescentes de produtos contendo beta₂-agonistas, tais como DUOVENT, 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 além da dose recomendada e por período de tempo prolongado. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento antiinflamatório com corticosteróides 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 somente sob supervisão médica.

Em pacientes com diabetes melito descompensado, infarto recente do miocárdio, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, DUOVENT deve ser utilizado somente após minuciosa avaliação do risco/benefício, sobretudo quando em altas doses.

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

DUOVENT deve ser administrado com cautela em pacientes com hiperplasia prostática, obstrução do colo vesical ou predisposição a glaucoma de ângulo fechado.

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, atingiu inadvertidamente os olhos. Portanto, os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de DUOVENT aerossol.

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.

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

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

Gravidez e lactação

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.

Estudos pré-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-nascido de maneira importante, especialmente quando administrado em forma de aerossol. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite materno, DUOVENT deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Interações medicamentosas

Outros beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e derivados das xantinas (tais como teofilina) podem potencializar o efeito broncodilatador de DUOVENT. 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 pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

O uso de derivados xantínicos, corticosteróides e diuréticos 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 ou antidepressivos tricíclicos, 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.

Reações adversas

Reações indesejáveis atribuídas ao DUOVENT são leves tremores dos músculos esqueléticos, nervosismo, secura da boca, cefaléia e tontura; podem ocorrer taquicardia, aumento da frequência cardíaca e palpitações. Foram relatados distúrbios da motilidade gastrointestinal (por exemplo, vômitos, constipação, diarreia) e retenção urinária, mas são reversíveis.

O tratamento com beta₂-agonistas pode ter como conseqüência uma hipopotassemia potencialmente grave. Da mesma forma que com outras terapias

inalatórias, foram relatados tosse, irritação local (como faringite, irritação da garganta) e broncoespasmo induzido pela inalação.

Assim como com outros produtos contendo beta-agonistas, podem ocorrer náusea, vômito, sudorese, fraqueza muscular e mialgia/cãibras musculares. Observou-se diminuição da pressão arterial diastólica e aumento da sistólica. Podem ocorrer arritmias (particularmente após a administração de doses altas), fibrilação atrial e taquicardia supraventricular. Em casos individuais relataram-se alterações psicológicas decorrentes da terapia inalatória com produtos contendo beta-agonistas.

Efeitos colaterais oculares (incluindo distúrbios da acomodação visual e glaucoma) podem ocorrer (veja também o item Precauções).

Foram relatadas reações alérgicas como erupção cutânea, angioedema de língua, lábios e face, urticária, laringoespasmo e reações anafiláticas.

Posologia e modo de usar

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades individuais. Para adultos e crianças acima de 6 anos, recomenda-se a seguinte posologia, a menos que o médico prescreva outra dose:

Episódios de asma aguda:

Em muitos casos, 1 dose do aerossol é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Em casos mais graves, se não se tiver notado melhora na respiração após 5 minutos, pode-se proceder a uma segunda dose. Não ocorrendo alívio dos sintomas, podem ser necessárias mais doses. Nesses casos, os pacientes devem consultar o médico ou procurar o hospital mais próximo imediatamente.

Tratamento intermitente e a longo prazo:

1 a 2 doses do aerossol por inalação, até o máximo de 8 doses do aerossol ao dia (em média 1 a 2 doses 3 vezes ao dia).

Para crianças, recomenda-se o uso de DUOVENT aerossol somente sob orientação médica e supervisão de um adulto.

Instruções de uso

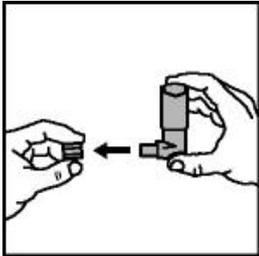
Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto do aerossol dosificador para assegurar o sucesso do tratamento.

Agitar o frasco do aerossol e pressionar a válvula duas vezes antes de usar o aerossol dosificador pela primeira vez.

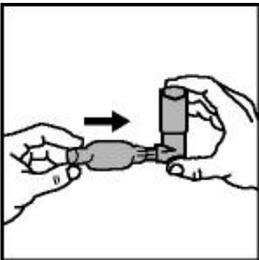
O dispositivo auxiliar para inalação definido como AEROCÂMERA foi desenvolvido a fim de facilitar a administração de aerossóis, permitindo seu uso também em crianças, e garantir a máxima eficácia terapêutica dos mesmos. Quando usada corretamente, a

AEROCÂMERA promove uma melhora da inalação, permitindo a penetração da substância ativa até as áreas mais profundas dos brônquios.

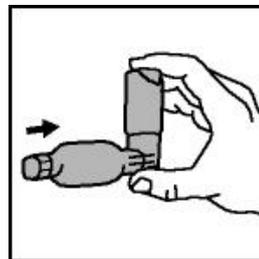
1. Retirar a tampa protetora.



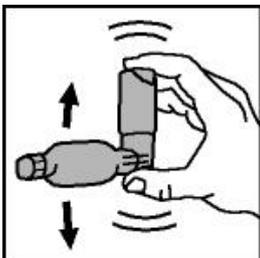
2. Encaixar a AEROCÂMERA no bocal do aerossol, utilizando a abertura maior.



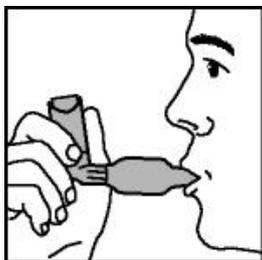
3. Recolocar a tampa protetora do aerossol na abertura menor da AEROCÂMERA, a fim de evitar a saída precoce da substância ativa.



4. Agitar energicamente o conjunto. Mediante pressão do dedo indicador sobre a base do frasco, ativar a liberação do medicamento, conforme prescrito pelo médico.
Fazer uma expiração normal.



5. Imediatamente após a expiração, retirar a tampa protetora, colocar a AEROCÂMERA entre os lábios, inspirar profundamente pela boca e prender a respiração por 5 a 10 segundos.

**Observações:**

Item 5 - A inalação deve ser efetuada imediatamente após a liberação do medicamento do aerossol para dentro da AEROCÂMERA, evitando, assim, que as partículas flutuantes de substância ativa se fixem na parede interna da AEROCÂMERA, sem exercer a sua ação.

Após o uso, lavar em água morna e deixar secar.

Deve-se obedecer cuidadosamente às instruções de uso e treinar inicialmente os diversos passos.

O frasco encontra-se sob pressão e não deve de maneira alguma ser forçado ou exposto à temperatura acima de 50°C. Como o frasco não é transparente, não é possível observar quando o conteúdo já foi utilizado, mas agitando-se o frasco é possível saber se ainda há algum líquido.

O bocal deve ser mantido sempre limpo e pode ser lavado com água morna. Se for utilizado sabão ou detergente, o bocal deve ser completamente enxaguado com água limpa.

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

Superdosagem

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

Os sintomas de superdosagem 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 vermelhidão.

Os sintomas de superdosagem esperados 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: administrar sedativos, tranqüilizantes; em casos graves instituir medidas de terapêutica intensiva. 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 brônquica ou DPOC, devido ao risco de broncoespasmo grave, que pode ser fatal.

Pacientes idosos

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.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1.0367.0050

Resp. Técn: Farm. Laura M. S. Ramos - CRF-SP nº 6870

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapeverica da Serra – SP
SAC ☎ 0800-7016633
CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10
Indústria Brasileira

BPI 0078-03 20060222

A 07-01