

SEREVENT[®]
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Pó inalante
50 MCG



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Serevent® Diskus®
xinafoato de salmeterol

APRESENTAÇÃO

Serevent® Diskus® é apresentado em forma de pó, acondicionado em um dispositivo plástico com formato de disco e que contém um strip com 60 doses. O dispositivo Diskus® é embalado em um invólucro laminado metálico.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 4 ANOS DE IDADE).
USO INALATÓRIO POR VIA ORAL.**

COMPOSIÇÃO

xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 mcg de salmeterol) 72,5 mcg
excipiente (lactose) q.s.p. 1 dose

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Serevent® Diskus® é um β_2 -agonista de longa duração e deve ser utilizado **somente** como adjuvante de corticosteroides no controle da asma.

Serevent® Diskus® é utilizado para promover broncodilatação prolongada na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC, que inclui bronquite crônica e enfisema pulmonar).

É indicado apenas como terapia adicional para pacientes cuja asma não é adequadamente controlada com outros medicamentos (por exemplo corticosteroides inalatórios em doses baixas ou médias) ou para aqueles com quadro grave que usam corticosteroides mas necessitam de tratamento adjuvante. Os pacientes devem ser orientados a não interromper nem reduzir a terapia com corticosteroides sem orientação médica, mesmo que se sintam melhor com o uso de **Serevent® Diskus®**.

Adultos

O salmeterol produz broncodilatação de longa duração (12 horas) na obstrução reversível das vias aéreas presente na asma (inclusive na noturna e na induzida por exercícios) e na DPOC (bronquite crônica e enfisema pulmonar). O tratamento regular de longo prazo, duas vezes ao dia, é adequado para controlar os sintomas; entretanto, por apresentar início de ação demorado (de 10 a 20 minutos), o salmeterol não é indicado para aliviar os sintomas agudos da asma. Para isso deve-se utilizar um broncodilatador inalatório de curta duração.

Serevent® Diskus® é indicado quando um broncodilatador regular é necessário para prevenir os sintomas noturnos e/ou diurnos causados por doença obstrutiva reversível das vias aéreas – por exemplo após exposição inevitável a um alérgeno ou antes de exercício –, desde que associado a um corticosteroide.

Crianças

É recomendado para tratamento regular da obstrução reversível das vias aéreas na asma, inclusive para prevenção do broncoespasmo induzido por exercícios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Asma

Um estudo clínico multicêntrico com o salmeterol (SMART) realizado nos Estados Unidos comparou a segurança desse fármaco ao placebo quando adicionados à terapia usual. Não houve diferenças significativas no objetivo primário, ou seja, da combinação entre mortes relacionadas a problemas respiratórios e eventos respiratórios com risco à vida. O estudo demonstrou um aumento significativo do número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que recebiam salmeterol (13 mortes em 13.176 pacientes tratados por 28 semanas, *versus* 3 mortes em 13.179 pacientes que usaram placebo). O SMART não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante com corticosteroides inalatórios. Entretanto, análises *post-hoc* mostraram não haver diferença significativa entre os grupos de tratamento no que se refere às mortes relacionadas à asma nos pacientes que utilizavam corticosteroides inalatórios desde o início (4/6.127 com salmeterol *versus* 3/6.138 com placebo). O número de mortes relacionadas à asma em grupos que não usavam corticosteroides inalatórios foi de 9/7.049 com salmeterol *versus* 0/7.041 com placebo.

Principais descobertas do SMART: objetivo primário

| Grupo de pacientes | Número de eventos (objetivo primário)/número de pacientes | | Risco relativo (IC de 95%) |
|---|---|----------------|----------------------------|
| | salmeterol | placebo | |
| Todos os pacientes | 50/13.176 | 36/13.179 | 1,40 (0,91, 2,14) |
| Pacientes que utilizavam corticosteroides inalatórios | 23/6.127 | 19/6.138 | 1,21 (0,66, 2,23) |
| Pacientes que não utilizavam corticosteroides inalatórios | 27/7.049 | 17/7.041 | 1,60 (0,87, 2,93) |
| Pacientes afro-americanos | 20/2.366 | 5/2.319 | 4,10 (1,54, 10,90) |

Os números em negrito refletem risco estatisticamente significativo (IC de 95%).

Objetivo primário: mortes por asma e eventos respiratórios com risco à vida.

Principais descobertas do estudo SMART quanto ao uso de corticosteroides inalatórios desde o início: objetivos secundários

| | Número de eventos (objetivos secundários)/número de pacientes | | Risco relativo (IC de 95%) |
|---|---|----------------|----------------------------|
| | salmeterol | placebo | |
| Mortes relacionadas a problemas respiratórios | | | |
| Pacientes que utilizavam corticosteroides inalatórios | 10/6.127 | 5/6.138 | 2,01 (0,69, 5,86) |
| Pacientes que não utilizavam corticosteroides inalatórios | 14/7.049 | 6/7.041 | 2,28 (0,88, 5,94) |
| Soma das mortes relacionadas à asma ou dos eventos com risco à vida | | | |
| Pacientes que utilizavam corticosteroides inalatórios | 16/6.127 | 13/6.138 | 1,24 (0,60, 2,58) |
| Pacientes que não utilizavam corticosteroides inalatórios | 21/7.049 | 9/7.041 | 2,39 (1,10, 5,22) |
| Mortes relacionadas à asma | | | |
| Pacientes que utilizavam corticosteroides inalatórios | 4/6.127 | 3/6.138 | 1,35 (0,30, 6,04) |
| Pacientes que não utilizavam corticosteroides inalatórios | 9/7.049 | 0/7.041 | * |

*= O risco não pode ser calculado porque não ocorreram eventos no grupo placebo.

Números em negrito refletem risco estatisticamente significativo (IC de 95%).

O objetivo secundário na tabela acima alcançou significância estatística em toda a população. Não houve significância estatística na população estudada com relação aos objetivos secundários da combinação de morte por todas as causas ou eventos com risco à vida, morte por todas as causas ou hospitalização por todas as causas.

1. An analysis of safety and efficacy data from 37 US GlaxoSmithKline Phase III and IV randomized, parallel-group, blinded, placebo-controlled or active-controlled asthma clinical trials which included SEREVENT. Inhalation Aerosol, SEREVENT DISKUS.,ADVAIR DISKUS., or concomitant inhaled corticosteroids plus salmeterol conducted over 4 to 52 weeks. Study No. SLGA5011 Database Support. Report No. RM2003/00275/00, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas****Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos**

O salmeterol é um agonista seletivo de ação prolongada (12 horas) do receptor β_2 -adrenérgico; apresenta uma longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor.

Essa propriedade farmacológica do salmeterol oferece proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida por histamina e permite uma broncodilatação prolongada (de pelo menos 12 horas), maior do que a oferecida por doses convencionais de β_2 -agonistas de curta duração.

Testes *in vitro* demonstraram que o salmeterol é um inibidor potente e de longa duração da liberação de mediadores derivados dos mastócitos do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandina D₂. No ser humano, o salmeterol inibe as fases primária e tardia da resposta ao alérgeno inalado. A inibição da resposta tardia persiste por mais de 30 horas após dose única, quando o efeito broncodilatador já não é mais evidenciado. A dose única de salmeterol atenua a hiperatividade brônquica. Tais propriedades indicam que esse fármaco possui atividade adicional não broncodilatadora, cuja importância clínica completa ainda não está clara.

O mecanismo é diferente do efeito anti-inflamatório dos corticosteroides, que não devem ser interrompidos nem ter sua dose reduzida quando o salmeterol é introduzido no tratamento.

O salmeterol tem sido estudado no tratamento de condições associadas à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e demonstrou melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida em pacientes com essa doença. Atua como um β_2 -agonista no componente reversível

da DPOC. Estudos *in vitro* demonstraram que o salmeterol também aumenta a frequência de batimentos ciliares das células epiteliais do brônquio humano e reduz o efeito das toxinas de *Pseudomonas* no epitélio brônquico de pacientes com fibrose cística.

Propriedades farmacocinéticas

O salmeterol atua localmente nos pulmões, por isso os níveis plasmáticos desse fármaco não contribuem para seu efeito terapêutico. Adicionalmente, os dados existentes obtidos nos estudos farmacocinéticos do salmeterol são limitados, devido à dificuldade técnica de realizar ensaios com a droga no plasma. Isso porque após a administração as concentrações plasmáticas do salmeterol são muito baixas (de aproximadamente 200 pg/mL ou menos).

Em um estudo de interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado em 15 indivíduos saudáveis, a coadministração de **Serevent® Diskus®** (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) com o inibidor do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) cetoconazol (400 mg uma vez ao dia por via oral) durante sete dias resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol: 1,4 vez a C_{max} e 15 vezes a ASC. Não houve aumento de acumulação de salmeterol durante a administração repetida. Em três dos indivíduos analisados foi retirada a coadministração de **Serevent® Diskus®** com cetoconazol devido a prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos 12 indivíduos restantes, a coadministração desses dois medicamentos não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio ou a duração do QTc (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Absorção

Após a administração de doses regulares de salmeterol, pode-se detectar a presença de ácido hidroxinaftoico na circulação sistêmica, atingindo-se no estado de equilíbrio concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores do que as observadas em estudos de toxicidade; em terapia regular de longa duração (de mais de 12 meses) em pacientes com obstrução das vias aéreas, elas não produziram efeitos maléficos.

Metabolismo

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é extensivamente metabolizado ao α -hidroxissalmeteterol (oxidação alifática) pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Outro estudo, com salmeterol e eritromicina em voluntários saudáveis, não mostrou alterações clínicas significativas nos parâmetros farmacocinéticos do salmeterol com doses de eritromicina de 500 mg três vezes ao dia.

No entanto, em um estudo de interação de salmeterol com cetoconazol observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Serevent® Diskus® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula (ver Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se deve iniciar o uso de **Serevent® Diskus®** em pacientes com piora significativa ou deterioração do quadro asmático agudo.

A piora repentina e progressiva dos sintomas da asma é potencialmente perigosa, portanto deve-se considerar o aumento da dose de corticosteroide para obtenção do controle da doença. Em pacientes sob risco, o pico de fluxo expiratório deve ser monitorado diariamente.

Em um paciente com asma em tratamento regular, o aumento do uso de broncodilatadores, em particular de β_2 -agonistas de ação rápida, para aliviar os sintomas indica deterioração do controle da asma.

Os pacientes devem ser orientados a não parar nem reduzir a terapia com corticosteroide sem orientação médica, mesmo quando se sentirem melhor com **Serevent® Diskus®**.

Assim como acontece com outros tratamentos inalatórios, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com imediato aumento dos sibilos (chiados), após a administração da dose. Nessas circunstâncias, deve-se administrar imediatamente um broncodilatador inalatório de ação rápida e descontinuar o uso de **Serevent® Spray**. Será necessário avaliar o paciente e, se for apropriado, instituir um tratamento alternativo.

Houve relatos de eventos adversos no tratamento com β_2 -agonistas, como tremores, palpitações e dor de cabeça, no entanto, tais eventos tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapia regular.

Efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com todas as drogas simpatomiméticas, especialmente em doses mais altas que as doses terapêuticas. Por esse motivo, **Serevent® Spray** deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Os relatos de aumento dos níveis de glicemia com **Serevent® Diskus®** foram muito raros (ver Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição desse fármaco a pacientes com história de *diabetes mellitus*.

Serevent® Diskus® deve ser administrado com cautela a pacientes com tireotoxicose.

Toda droga simpatomimética pode produzir uma diminuição passageira do potássio sérico se usada em doses mais altas que as doses terapêuticas. Portanto, **Serevent® Diskus®** deve ser usado com cautela em pacientes predispostos a baixos níveis séricos de potássio. Um grande estudo clínico americano (SMART) que comparou a segurança do salmeterol monoterapia com a de placebo adicionados à terapia usual mostrou um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam o salmeterol. Dados desse estudo sugeriram que afro-americanos podem apresentar um risco maior de eventos respiratórios graves ou morte com o uso de salmeterol, em comparação a placebo. Não se sabe se isso acontece por fatores farmacogenéticos ou por outras razões. Os β_2 -agonistas de longa duração, como **Serevent® Diskus®**, devem ser prescritos com corticosteroides.

Observou-se em um estudo de interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição a **Serevent® Diskus®**. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando potentes inibidores de CYP3A4 (p. ex. cetoconazol) são coadministrados com **Serevent® Diskus®** (ver Interações Medicamentosas e, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Ainda não há estudos específicos sobre o efeito de **Serevent® Diskus®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Carcinogênese e genotoxicidade

O salmeterol não produziu toxicidade genética em uma série de estudos que usaram sistemas de células procarióticas e eucarióticas *in vitro* ou *in vivo* em ratos.

Estudos de longo prazo com o salmeterol mostraram indução de tumores benignos, relacionados a essa classe de fármacos, no músculo liso do mesovário de ratos e do útero de camundongos. A literatura científica e os nossos próprios estudos farmacológicos fornecem boas evidências de que esses efeitos são específicos de espécies e não têm qualquer relevância para o uso clínico.

Pacientes idosos

Não há necessidade de ajustar a dose em pessoas idosas.

Gravidez

Em estudos com animais, alguns efeitos no feto, típicos de β_2 -agonistas, ocorreram na presença de níveis plasmáticos substancialmente mais altos do que aqueles obtidos com doses terapêuticas.

Vastas experiências com outros β_2 -agonistas não indicaram efeitos relevantes nas mulheres que receberam doses terapêuticas.

Não existem estudos adequados e bem controlados do uso de salmeterol em mulheres grávidas. O efeito do salmeterol na gravidez humana é desconhecido.

Assim como com qualquer outro medicamento, só se deve considerar o uso de **Serevent® Diskus®** durante a gravidez se os benefícios para a mãe superarem os riscos para o feto.

Lactação

Os níveis plasmáticos do salmeterol após inalação de doses terapêuticas são insignificantes e, por esse motivo, os níveis da droga no leite materno devem ser baixos. Estudos com animais em período de aleitamento indicam que o salmeterol provavelmente é secretado em quantidade muito pequena no leite materno. Contudo, como a experiência com o salmeterol em lactantes é limitada, seu uso nessas circunstâncias somente deverá ser considerado se o benefício esperado para a mãe for maior do que a possibilidade de risco para o lactente.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

Serevent® Diskus® contém xinafoato de salmeterol, que está incluído na lista de substâncias proibidas no esporte da Agência Mundial Antidoping .

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas β -bloqueadoras, sejam seletivas ou não-seletivas, devem ser evitadas em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas, a menos que haja real necessidade para seu uso.

A coadministração de cetoconazol com **Serevent® Diskus®** resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar a um prolongamento do intervalo QTc (ver Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O **Diskus®** está lacrado em um invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez. Depois de aberto, o invólucro laminado deve ser descartado.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Um dispositivo circular de plástico moldado em dois tons de verde, com um contador de doses (que indica o número de doses restante a cada tomada).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Serevent® Diskus® deve ser administrado somente por via inalatória.

Para obter completo benefício terapêutico, recomenda-se o uso regular de **Serevent® Diskus®** no tratamento da obstrução reversível das vias aéreas como asma, DPOC e bronquite crônica. O início do efeito broncodilatador do salmeterol (melhora >15% no VEF₁) ocorre em cerca de 10 a 20 minutos em pacientes com asma. O benefício completo será observado após as primeiras doses do produto. Os efeitos broncodilatadores de **Serevent® Diskus®** geralmente permanecem por 12 horas, e isso é particularmente importante no tratamento dos sintomas noturnos de asma, DPOC e bronquite crônica e no controle da asma induzida por exercícios.

Os pacientes devem ser instruídos a não tomar doses adicionais desse fármaco para tratar os sintomas; em vez disso, devem usar β_2 -agonistas de ação rápida, por via inalatória.

Como podem ocorrer efeitos adversos associados a doses excessivas dessa classe de medicamentos, a dosagem ou frequência da administração somente devem ser aumentadas sob orientação médica.

Adultos

Tratamento de asma, DPOC e bronquite crônica

Uma inalação (1 dose de 50 mcg de salmeterol) duas vezes ao dia.

Em pacientes com obstrução mais grave das vias aéreas, recomenda-se fazer até duas inalações seguidas (2 doses de 50 mcg de salmeterol) duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos de idade

Uma inalação (1 dose de 50 mcg de salmeterol) duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 4 anos de idade

Os dados existentes até a presente data são insuficientes para recomendar o uso do salmeterol em crianças com menos de 4 anos de idade.

Pacientes especiais

Não há necessidade de ajustar a dose em idosos ou em pacientes com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências a seguir são estimadas para a dose padrão de 50 mcg duas vezes ao dia. Frequências relativas a uma dose maior do que 100 mcg duas vezes ao dia devem ser consideradas quando apropriado.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

- tremor e cefaleia (Veja advertências e precauções). Foram relatados eventos adversos farmacológicos no tratamento com β_2 -agonistas, como tremor e cefaleia, mas eles tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapia regular. É mais comum ocorrer tremor quando são administradas doses maiores que 50 mcg duas vezes ao dia.
- palpitação
- câibra

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

- *rash*,
- taquicardia. É mais comum ocorrer taquicardia quando se administram doses maiores que 50 mcg duas vezes ao dia.

Reações muito raras ($< 1/10.000$)

- reações anafiláticas, entre elas edema e angioedema, broncoespasmo e choque anafilático
- hiperglicemia
- arritmias cardíacas, entre elas fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles
- irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal.
- artralgia

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas e sinais esperados em caso de superdosagem de salmeterol são aqueles típicos de estimulação excessiva β_2 -adrenérgica: tremores, cefaleias, taquicardia, aumento da pressão arterial sistólica e hipocalemia.

Serevent® Diskus®

Modelo de texto de bula profissional de saúde

Se ocorrer superdosagem o paciente deve receber acompanhamento e suporte adequado, se necessário. Tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou recomendado pelo centro de intoxicações nacional.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0222

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production

23, rue Lavoisier, Zone Industrielle n° 2, 27000– Evreux – França

Registrado e Importado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

Serevent_disk_GDS28.IPI09.N_VPS04



Histórico – Bula Profissional de Saúde

| Número do Expediente | Nome do Assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|--|-----------------------------|------------------------------|---|
| 0394803/13-0 | 10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/05/2013 | _____ | Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável e inclusão de informação de segurança (seção 5 - Advertências e Precauções) |
| Não se aplica | 10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/08/2013 | _____ | Dizeres Legais – inclusão do endereço completo do fabricante |