RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Serevent 25 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada atuação (dose) de Serevent contém:
25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato), equivalente a 21 microgramas de salmeterol libertados do atuador (dose libertada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.
Suspensão branca a esbranquiçada selada num recipiente de alumínio com um atuador verde.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma
Serevent é indicado para a terapêutica sintomática regular da obstrução reversível das vias respiratórias em doentes com asma incluindo asma noturna, não controlada adequadamente com corticosteroides inalados, em conformidade com as normas atuais de tratamento.

Serevent é também indicado para a prevenção da asma induzida pelo exercício.

Doença pulmonar obstrutiva crónica
Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e bronquite crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma e bronquite crónica
Adultos e adolescentes (≥12 anos):
- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol duas vezes por dia.
- Em doentes asmáticos com obstrução mais grave das vias aéreas poderá ser benéfico até quatro inalações de 25 microgramas de salmeterol duas vezes por dia.

Crianças (≥4 anos):
- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol duas vezes por dia.

Crianças (< 4 anos):

- Serevent não está recomendado em crianças com idade inferior a 4 anos, por insuficiência de informação sobre segurança e eficácia.

DPOC
Adultos:

- Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol duas vezes por dia.

População pediátrica

- Não existe utilização relevante de Serevent na população pediátrica na indicação para a DPOC.

Grupos especiais de doentes:
Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Serevent em doentes com compromisso hepático.

Modo de administração

Serevent destina-se apenas a utilização por inalação.

Serevent deve ser utilizado regularmente. O benefício completo do tratamento só será observado após várias doses do medicamento. Como pode haver efeitos secundários associados à sobredosagem com esta classe de fármacos, a dose ou a frequência de administração só devem ser aumentadas por indicação médica.

Pode utilizar-se uma câmara expansora em doentes com dificuldade em sincronizar a atuação com a inspiração, que é o caso frequente das crianças e idosos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O controlo da asma deve seguir um plano sequencial.

Serevent não deve ser utilizado (e não é suficiente) como tratamento inicial da asma.

Serevent não substitui os corticosteroides inalados ou orais na asma. É utilizado como tratamento complementar.
Os doentes asmáticos devem ser advertidos a não parar a terapêutica corticosteroide nem reduzi-la sem orientação do médico mesmo que se sintam melhor com Serevent.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração para alívio dos sintomas, indica deterioração do controlo da asma. Nesta situação, o doente deve ser instruído a procurar aconselhamento médico.

Apesar de Serevent poder ser introduzido como terapêutica adicional quando os corticosteroides inalados não controlam adequadamente os sintomas da asma, os doentes não devem iniciar Serevent durante uma exacerbação aguda e grave da asma, ou se têm um agravamento significativo ou uma deterioração aguda da asma.

Podem ocorrer efeitos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento com Serevent. Deverá pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma se mantiverem descontrolados ou piorarem após início de Serevent.

A deterioração súbita e progressiva da asma constitui um potencial risco de vida e o doente deve ser submetido a avaliação médica urgente. Deve ser considerado o aumento da terapêutica corticosteroide. Nestas situações recomenda-se a monitorização diária do débito expiratório máximo. Na terapêutica de manutenção da asma, Serevent deve administrar-se em associação a corticosteroides inalados ou orais. Os broncodilatadores de longa duração de ação, não devem ser o único ou principal tratamento (ver secção 4.1).

Assim que os sintomas da asma estejam controlados, poderá considerar-se reduzir gradualmente a dose de Serevent. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Deve ser utilizada a dose mínima efetiva de Serevent.

Broncospasmo paradoxal
Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e redução do DEMI após administração. Esta situação deve ser tratada imediatamente com um broncodilatador inalado de rápido início de ação. Serevent deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituir-se terapêutica alternativa (ver secção 4.8).

Foram notificados efeitos adversos farmacológicos do tratamento com agonistas beta-2 tais como, tremor, palpitações subjetivas e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular (ver secção 4.8).

Efeitos cardiovasculares
Podem ser observados ocasionalmente efeitos cardiovasculares com fármacos simpaticomiméticos, tais como aumentos da tensão arterial sistólica e frequência cardíaca, especialmente com doses terapêuticas elevadas. Por esta razão, o salmeterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular preexistente.

Tirotoxicose
Serevent deve ser administrado com precaução a doentes com tirotoxicose.

Níveis sanguíneos de glucose
Foram notificados casos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glucose (ver secção 4.8), pelo que se deve ter em consideração quando se prescreve este medicamento a doentes com história de diabetes *mellitus*.

Hipocaliemia
A terapêutica com agonistas beta-2 poderá potencialmente causar hipocalemia grave. Recomenda-se precaução particular na asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode ser potenciado pela hipoxia e pelo tratamento concomitante com derivados da

xantina, corticosteroides e diuréticos. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados nestas situações.

Efeitos respiratórios
Dados de um grande ensaio clínico (o Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma, SMART) sugerem que os doentes Afro-Americanos possuem um risco acrescido de efeitos graves respiratórios ou morte quando utilizam salmeterol, comparativamente a placebo (ver secção 5.1). Não se sabe se este risco se deve à farmacogenética ou a outros fatores. Por esta razão, deve pedir-se aos doentes de descendência Africana ou Afro-Caraibenha para continuarem o tratamento mas para procurar aconselhamento médico se os sintomas da asma se mantiverem descontrolados ou piorarem enquanto utilizarem Serevent.

Cetoconazol
A administração concomitante de cetoconazol por via sistémica aumenta a exposição ao salmeterol, o que poderá levar a um aumento dos efeitos sistémicos (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). Deve evitar-se o tratamento concomitante com cetoconazol e outros inibidores potentes do CYP3A4 a menos que o benefício ultrapasse o potencial aumento de rico de efeitos secundários sistémicos da terapêutica com salmeterol (ver secção 4.5).

Técnica de inalação
A técnica de inalação deve ser verificada com o doente de modo a certificar que a inalação está sincronizada com a inspiração de ar, assegurando assim uma libertação ótima do fármaco nos pulmões.
Como a absorção sistémica se dá, em grande parte, através dos pulmões, o uso de câmara expansora pode fazer variar a distribuição nos pulmões, levando, potencialmente, a um aumento do risco de efeitos adversos sistémicos, pelo que poderá ser necessário ajuste da dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito do salmeterol. Devem evitar-se os bloqueadores beta, seletivos e não seletivos, a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização.

A terapêutica com agonistas beta-2 poderá provocar hipocalemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução em situações de asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode ser potenciado pela terapêutica concomitante com derivados de xantinas, corticosteroides e diuréticos.

Inibidores potentes do CYP3A4
A administração concomitante de cetoconazol (400 mg por via oral uma vez por dia) e salmeterol (50 microgramas por via inalatória, duas vezes por dia), em 15 indivíduos saudáveis durante 7 dias, resultou num aumento significativo da exposição plasmática ao salmeterol (a Cmáx aumentou 1,4 vezes e a AUC 15 vezes), podendo levar a um aumento da incidência de efeitos secundários sistémicos do tratamento com salmeterol (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações), comparativamente à monoterapia com salmeterol ou cetoconazol (ver secção 4.4).

Não foram observados efeitos clínicos significativos na pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia e níveis de potássio no sangue. A administração concomitante de cetoconazol não aumentou o tempo de semivida de eliminação do salmeterol ou aumentou a acumulação de salmeterol em doses repetidas.

A administração concomitante de cetoconazol deve ser evitada, a não ser que os benefícios sejam superiores ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistémicos do tratamento com salmeterol. É possível que exista um risco de interação similar com outros inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inibidores moderados do CYP3A4
A administração concomitante de eritromicina (500 mg via oral três vezes por dia) e de salmeterol (50 microgramas inalado duas vezes por dia) em 15 indivíduos saudáveis durante 6 dias, resultou num pequeno, mas não estatisticamente significativo, aumento da exposição ao salmeterol (1,4 vezes a Cmax e 1,2 vezes a AUC), A administração concomitante de eritromicina não foi associada a nenhum efeito adverso grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Uma quantidade moderada de dados clínicos em mulheres grávidas (entre 300-1000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com salmeterol.
Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na toxicidade reprodutiva, com exceção de evidência de alguns efeitos prejudiciais no feto, com doses muito elevadas (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Serevent durante a gravidez.

Amamentação
Os dados disponíveis sobre a farmacodinâmica/toxicologia no animal revelaram excreção de salmeterol no leite. O risco para o lactente não pode ser excluído.

A decisão de interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapêutica com Serevent deve ter em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Estudos efetuados com o norflurano (HFA -134a) não revelaram efeitos sobre o desempenho reprodutivo e lactação no adulto ou em duas gerações sucessivas de ratos ou no desenvolvimento fetal de ratos ou coelhos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão descritas seguidamente por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência é classificada como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000) e

muito raros (<1/10.000), incluindo eventos isolados. Os efeitos adversos frequentes e pouco frequentes foram retirados de dados dos ensaios clínicos. A incidência com placebo não foi tida em conta. Os efeitos muito raros são geralmente determinados por notificações espontâneas, pós-comercialização.

As seguintes frequências são estimadas à dose padrão de 50 microgramas duas vezes por dia. As frequências à dose mais elevada de 100 microgramas duas vezes por dia foram também consideradas quando apropriado.

Sistema de órgãos	**Efeito adverso**	**Frequência**
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações: Erupção cutânea (prurido e vermelhidão) Reações anafiláticas incluindo edema, angioedema, broncospasmo e choque anafilático	 Pouco frequentes Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hiperglicemia	Raros Muito raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Nervosismo Insónias	Pouco frequentes Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias (ver secção 4.4) Tremor (ver secção 4.4) Tonturas	Frequentes Frequentes Raros
Cardiopatias	Palpitações (ver secção 4.4) Taquicardia Arritmias cardíacas (incluindo fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular e extrassístoles).	Frequentes Pouco frequentes Muito raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação orofaríngea Broncospasmo paradoxal (ver secção 4.4)	Muito raros Muito raros
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito raros
Afeções	Cãibras musculares	Frequentes

musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica não específica	Muito raros

Foram notificados efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas beta-2, tais como tremor, cefaleias e palpitações, que tendem a ser transitórios e a diminuir com o tratamento regular. O tremor e taquicardia ocorrem com mais frequência a doses superiores a 50 microgramas duas vezes por dia.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e Sintomas
Os sinais e sintomas da sobredosagem com salmeterol são os típicos da estimulação beta-2 adrenérgica excessiva incluindo, tonturas, aumento da tensão sanguínea sistólica, tremor, cefaleias e taquicardia. Adicionalmente, poderá ocorrer hipocaliemia, devendo monitorizar-se os níveis séricos de potássio. Deve considerar-se a reposição dos níveis de potássio.

Tratamento
Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas e monitorização de suporte apropriadas conforme o necessário.
Devem ser instituídas medidas adicionais tal como clinicamente indicado ou recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 – Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta, código ATC: R03AC12

Mecanismo de ação
O salmeterol é um agonista seletivo dos recetores beta-2 adrenérgicos de longa duração de ação (12 horas), com uma longa cadeia lateral que se liga ao exo-sitio do recetor.

Efeitos farmacodinâmicos
Estas propriedades farmacológicas do salmeterol conferem uma proteção mais efetiva contra a broncoconstricção induzida pela histamina e produzem uma duração da broncodilatação de duração superior, durante pelo menos 12 horas, do que as doses recomendadas dos agonistas beta-2 convencionais de curta duração de ação. Testes *in vitro* demonstraram que o salmeterol é um inibidor potente e de longa duração, da libertação dos mediadores dos mastócitos do pulmão humano, tais como a histamina, os leucotrienos e a prostaglandina D2. No homem, o salmeterol inibe as fases de resposta, imediata e tardia, ao alergénio inalado; esta última persistindo durante mais de 30 horas após uma dose única, quando o efeito do broncodilatador já não é evidente. Uma única dose de salmeterol atenua a hiperatividade brônquica. Estas propriedades indicam que o salmeterol tem atividade não-broncodilatadora adicional, mas o significado clínico completo não está ainda esclarecido. O mecanismo é diferente do efeito anti-inflamatório dos corticosteroides, que não devem ser interrompidos nem reduzidos quando o salmeterol é prescrito.

O salmeterol foi estudado no tratamento de situações associadas com a DPOC e demonstrou melhorar os sintomas e a função pulmonar e a qualidade de vida. *In vitro* foi também demonstrado que o salmeterol aumenta a frequência dos movimentos ciliares das células epiteliais brônquicas humanas e reduz também o efeito acidiotóxico da toxina das Pseudomonas no epitélio brônquico de doentes com fibrose quística.

Ensaios clínicos na Asma

Estudo Multicêntrico de Investigação do Salmeterol na Asma (SMART)
O SMART foi um estudo com a duração de 28 semanas, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo em grupos paralelos, realizado nos Estados Unidos, no qual 13.176 doentes foram aleatorizados com salmeterol (50 microgramas duas vezes por dia) e 13.179 doentes com placebo, adicionalmente à sua terapêutica habitual para a asma. Os doentes com asma entravam no estudo se tivessem idade igual ou superior a 12 anos e se estivessem a utilizar medicação para a asma (mas não um agonista beta-2 de longa duração de ação). Embora não requerida, a utilização de corticosteroides inalados à entrada do estudo foi registada. O parâmetro de avaliação primário no SMART foi o número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e situações de risco de vida relacionadas com problemas respiratórios.

Resultados chave do SMART: parâmetro de avaliação primário.

Grupo de doentes	**Número de acontecimentos do parâmetro de avaliação primário /número de doentes**		**Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)**
	salmeterol	**placebo**	
Todos os doentes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Doentes a utilizar esteroides inalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)

Doentes que não utilizam esteroides inalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Doentes Afro-Americanos	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(o risco a negrito é estatisticamente significativo no intervalo de confiança de 95%.)

Resultados chave do SMART com utilização de esteroides inalados no inicio: parâmetros de avaliação secundários.

	Número de acontecimentos do parâmetro de avaliação secundário /número de doentes		**Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)**
	salmeterol	**placebo**	
Mortes relacionadas com problemas respiratórios			
Doentes a utilizar esteroides inalados	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Número combinado de mortes ou situações de risco de vida relacionadas com asma			
Doentes a utilizar esteroides inalados	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Mortes relacionadas com asma			
Doentes que utilizam esteroides inalados	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Doentes que não utilizam esteroides inalados	9/7049	0/7041	*

(***** = não pôde ser calculado devido à ausência de acontecimentos no grupo placebo. O risco a negrito é estatisticamente significativo num nível de confiança de 95%. Os parâmetros de avaliação secundários na tabela acima alcançaram significância estatística em toda a população.) Os parâmetros de avaliação secundários do número combinado de todas as causas de morte ou situações de risco de vida, todas as causas de morte, ou todas as causas de hospitalização não atingiram significância estatística em toda a população.

Ensaios clínicos na DPOC

Estudo TORCH

O TORCH foi um estudo com a duração de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com salmeterol-propionato de fluticasona (PF) Diskus 50/500 microgramas duas vezes por dia, Serevent Diskus 50 microgramas duas vezes por dia, propionato de fluticasona (PF) Diskus 500 microgramas duas vezes por dia, ou placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em doentes com DPOC. Doentes com DPOC, com um valor basal (pré-broncodilatador) de VEMs <60% do previsto normal, foram aleatorizados com medicação em dupla ocultação. Durante o estudo, foi permitido que os doentes utilizassem a sua terapêutica habitual para a DPOC com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e

corticosteroides sistémicos a longo prazo. O estado de sobrevivência aos 3 anos foi determinado para todos os doentes, independentemente da descontinuação da medicação do estudo. O parâmetro de avaliação primário foi a redução da mortalidade por qualquer causa aos 3 anos para salmeterol-PF vs Placebo.

	Placebo N = 1524	**Salmeterol 50 N = 1521**	**PF 500 N = 1534**	**Salmeterol-PF 50/500 N = 1533**
Mortalidade por qualquer causa aos 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs Placebo (CIs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 1
Razão de risco salmeterol-PF 50/500 vs componentes (CIs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor p não significativo após o ajuste para 2 análises interinas da comparação da eficácia primária de uma análise log-rank segmentada por estado tabágico.

Houve uma tendência para a melhoria na sobrevivência dos indivíduos tratados com salmeterol-PF comparativamente ao placebo durante três anos, contudo, não se atingiu um nível estatístico significativo p≤ 0,05.
A percentagem de doentes que morreram durante os 3 anos, devido a causas relacionadas com DPOC, foi de 6,0% para o placebo, 6,1% para o Serevent, 6,9% para o PF e 4,7% para o salmeterol-PF.

A média de exacerbações moderadas a graves por ano foi significativamente reduzida com salmeterol-PF em comparação com o tratamento com Serevent, PF e com o placebo (taxa média de 0,85 no grupo salmeterol-PF comparativamente a 0,97 no grupo Serevent, 0,93 no grupo PF e 1,13 no grupo placebo). Isto traduz-se numa redução na taxa de exacerbações moderadas a graves de 25% (IC 95%: 19% a 31%; p<0,001) comparativamente ao placebo, 12% comparativamente ao Serevent (IC 95%: 5% a 19%; p=0,002) e em 9 % comparativamente ao PF (IC 95%: 1% a 16%; p=0,024). O Serevent e o PF reduziram significativamente as taxas de exacerbações, comparativamente ao placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; p<0,001) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; p <0,001) respetivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, avaliada pelo Questionário Respiratório de St George (SGRQ), foi aumentada por todos os tratamentos ativos em comparação com placebo. O aumento médio para salmeterol-PF, durante 3 anos, comparativamente a placebo foi -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; p<0,001), comparativamente ao Serevent foi -2,2 unidades (p<0,001) e comparativamente ao PF foi -1,2 unidades (p=0,017). Uma diminuição de 4 unidades é considerada clinicamente relevante.

A probabilidade estimada para 3 anos de desenvolver pneumonia, notificada como um efeito adverso, foi de 12,3% para placebo, 13,3% para Serevent, 18,3% para o PF e

19,6 para salmeterol-PF (razão de risco para salmeterol-PF vs placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; p<0,001). Não houve aumento nas mortes relacionadas com pneumonia; as mortes ocorridas durante o tratamento, atribuídas como causa primária à pneumonia, foram 7 para placebo, 9 para Serevent, 13 para PF e 8 para salmeterol-PF. Não houve diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% para placebo, 5,1% para Serevent, 5,4% para PF e 6,3% para salmeterol-PF; razão de risco para salmeterol-PF vs placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; p=0,248).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O salmeterol atua localmente no pulmão e por conseguinte os níveis plasmáticos não são indicativos dos efeitos terapêuticos. Além disso, a informação disponível sobre a farmacocinética do salmeterol é limitada devido à dificuldade técnica de doseamento do fármaco no plasma, resultante das baixas concentrações plasmáticas a doses terapêuticas (aproximadamente iguais ou inferiores a 200 picogramas/ml) obtidas após inalação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As únicas informações relevantes para a prática clínica, provenientes de estudos em animais, foram os efeitos associados a ações farmacológicas excessivas.

Nos estudos de reprodução e toxicidade com o xinafoato de salmeterol não houve efeitos em ratos. Em coelhos, observou-se toxicidade embrio-fetal típica dos agonistas beta-2 (fenda palatina, abertura prematura das pálpebras, fusão esterno-vertebral e redução da taxa de ossificação dos ossos cranianos frontais) que ocorreu a níveis de exposição elevados (aproximadamente 20 vezes a dose humana diária máxima recomendada, baseada na comparação das AUCs).

O xinafoato de salmeterol foi negativo num largo espectro de estudos de genotoxicidade.

Numa grande variedade de espécies animais expostas diariamente por um período de até dois anos, o propelente não-CFC, norflurano, mostrou não ter efeito tóxico quando administrado em concentrações de vapor muito elevadas, muito superiores aquelas a que os doentes estarão expostos, incluindo efeitos na reprodução e desenvolvimento embriofetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Norflurano (HFA 134a).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Não congelar. Proteger da luz.

Recolocar a tampa do aplicador bucal pressionando-a firmemente e ajustando-a ao lugar.

Recipiente pressurizado. Não expor a temperatura superior a 50ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A suspensão é acondicionada em recipiente pressurizado de 8 ml de liga de alumínio, laqueado internamente e selado com válvula doseadora. O recipiente é incorporado num actuador de plástico com aplicador bucal atomizador e tampa protetora de poeiras. Cada recipiente pressurizado cede 120 doses.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não perfurar, partir ou queimar, mesmo quando aparentemente vazio.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque - Miraflores
1495 – 131 Algés
Portugal
Tlf: 21 412 95 00
Fax: 21 412 18 57
Email: FI.PT@gsk.com

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8786319 – 120 doses de suspensão pressurizada para inalação, 25 microgramas/dose, recipiente pressurizado de alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de julho de 1991
Data da última renovação: 17 de julho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07 de março de 2017