

SERETIDE DISKUS

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

PÓ PARA ASPIRAÇÃO

50 mcg/100 mcg

50 mcg/250 mcg

50 mcg/500 mcg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Diskus®

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Diskus® é apresentado na forma de pó para aspiração, acondicionado em um dispositivo plástico no formato de disco (Diskus®) que contém um *strip* com 28 ou 60 doses. O dispositivo Diskus® é embalado em invólucro laminado metálico.

Seretide® Diskus® traz as seguintes apresentações:

Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg com 28 ou 60 doses

Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg com 28 ou 60 doses

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg com 28 ou 60 doses

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg

xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona 100 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg

xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona 250 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg

xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona 500 mcg
excipiente: lactose q.s.p. 1 dose

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Seretide® Diskus® é indicado para o tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias).

Isto pode incluir:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β_2 -agonistas de longa duração e corticosteroides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticosteroides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticosteroides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Seretide® Diskus® é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos sobre salmeterol

Asma

Um estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol (SMART) realizado nos Estados Unidos comparou, no que diz respeito à segurança, salmeterol e placebo, ambos adicionados à terapia usual. Não houve diferenças significativas de objetivo primário, ou seja, de combinação entre mortes relacionadas a problemas respiratórios e eventos respiratórios com risco à vida. O estudo demonstrou aumento significativo do número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados por 28 semanas com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes tratados com placebo). O SMART não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante de corticosteroides inalatórios. Entretanto, análises *post-hoc* mostraram não haver diferença significativa entre os grupos de tratamento no que se refere a mortes relacionadas à asma dentre os pacientes que usavam esses corticosteroides 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. Outra metanálise (de 42 estudos clínicos) que envolveu 8.030 pacientes tratados com **Seretide®** e 7.925 tratados com propionato de fluticasona não demonstrou diferença estatística significativa entre o uso de salmeterol em combinação com propionato de fluticasona e o uso isolado de propionato de fluticasona com relação a eventos respiratórios graves ou hospitalizações causadas pela asma.

Estudos clínicos sobre salmeterol e propionato de fluticasona

Asma

Um estudo de grande porte de 12 meses de duração (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) feito com 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de **Seretide®** com os efeitos de um corticosteroide inalatório, em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma*. Aumentou-se a dose usada a cada 12 semanas até que o controle total** (definido no estudo como remissão dos sintomas da asma durante pelo menos 7 das últimas 8 semanas de tratamento) fosse alcançado ou até que a dose mais alta da medicação fosse atingida. O estudo mostrou que:

- 71% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o status de asma bem controlada*, de acordo com os critérios definidos pela GINA (Global INitiative for Asthma), em comparação a 59% dos indivíduos tratados com corticosteroide inalatório em monoterapia;
- 41% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o controle total**, definido no estudo como a remissão dos sintomas da asma, em comparação a 28% dos indivíduos tratados com corticosteroide inalatório em monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com **Seretide®** em comparação ao corticosteroide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticosteroide inalatório presente em **Seretide®** com relação à monoterapia.

O estudo GOAL também mostrou que:

- a taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com **Seretide®** em comparação à monoterapia com corticosteroide inalatório;
- a obtenção do status de asma bem controlada ou totalmente controlada melhorou a qualidade de vida (QoL). No grupo estudado, 61% dos pacientes relataram deterioração mínima ou nenhuma deterioração da QoL relacionada à asma após o tratamento com **Seretide®**, conforme resultado obtido por um questionário específico sobre qualidade de vida, em comparação aos 8% registrados na avaliação inicial.

* Asma bem controlada: sintomas ocasionais e uso de β_2 -agonista de curta duração por 2 dias ou menos ou até 4 vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal menor que 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate com dose de corticoide combinado (Seretide) 60% menor em comparação à monoterapia com corticosteroide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar.

Estudos adicionais mostraram que o tratamento com **Seretide®** melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com **Seretide®** nesses objetivos finais de avaliação se mantêm durante pelo menos 12 meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante 6 meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide®** 50 mcg/250 mcg e de **Seretide®** 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide®** 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após 12 meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticosteroides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

Seretide® 50 mcg/500 mcg foi eficaz em melhorar a função pulmonar, as condições de saúde e em reduzir o risco de exacerbações de DPOC em fumantes ativos e ex-fumantes.

Estudo TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health – Rumo a uma revolução para a saúde em DPOC):

O estudo TORCH teve duração de 3 anos e foi planejado para avaliar o efeito do tratamento com **Seretide®** 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, comparado com salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia, com propionato de fluticasona 500 mcg duas vezes ao dia ou com placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com DPOC. Os pacientes com DPOC moderada a grave, com VEF₁ basal (pré-broncodilatador) < 60% do normal previsto, foram randomizados para medicação em esquema duplo-cego. Durante o estudo, os pacientes foram autorizados a receber o tratamento usual para DPOC, com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticosteroides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevivência após 3 anos foram determinadas para todos os pacientes, independentemente da suspensão da medicação do estudo. O ponto final de avaliação primário foi a redução na mortalidade por qualquer causa após 3 anos para **Seretide®** em comparação com placebo.

| | Placebo N = 1524 | salmeterol 50 mcg N = 1521 | propionato de fluticasona 500 mcg N = 1534 | Seretide® 50mcg/500mcg N = 1533 |
|---|---------------------|----------------------------------|---|--|
| Mortalidade por qualquer causa após 3 anos | | | | |
| Número de mortes (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor <i>p</i> | N/A | 0,879 (0,73; 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89; 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68; 1,00) 0,0521 |
| Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor <i>p</i> | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

1. Valor *p* ajustado para duas análises intermediárias da comparação de eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada por status de tabagismo.

Seretide® reduziu o risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos em 17,5%, em comparação com placebo [razão de risco 0,825 (IC 95%: 0,68; 1,00; $p=0,052$); todos ajustados para análises intermediárias]. Houve uma redução de 12% no risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos, por qualquer causa, para salmeterol, em comparação com placebo ($p=0,180$), e um aumento de 6% para propionato de fluticasona, em comparação com placebo ($p=0,525$).

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670; 0,982; $p=0,031$) para **Seretide®** vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF₁ basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

A porcentagem de pacientes que morreram durante 3 anos por causas relacionadas à DPOC foi de 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona e 4,7% para **Seretide®**.

Seretide® reduziu a taxa de exacerbações moderadas à graves em 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p<0,001$), quando comparado a placebo. **Seretide®** reduziu a taxa de exacerbações em 12%, em comparação com salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; $p=0,002$), e em 9%, quando comparado a propionato de fluticasona (IC 95%: 1% a 16%; $p=0,024$). Salmeterol e propionato de fluticasona reduziram significativamente as taxas de exacerbação, em comparação com placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p<0,001$) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; $p<0,001$), respectivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) melhorou com todos os tratamentos ativos, em comparação com placebo. A melhora média durante três anos para **Seretide®**, em comparação com placebo, foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), em comparação com salmeterol foi de -2,2 unidades ($p<0,001$) e em comparação com propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades ($p=0,017$).

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF₁ foram maiores em indivíduos tratados com **Seretide®** do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; $p<0,001$). **Seretide®** também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF₁ (diferença média de 50 mL; $p<0,001$ para salmeterol, e 44 mL; $p<0,001$ para propionato de fluticasona).

A estimativa de probabilidade em 3 anos para a ocorrência de pneumonia relatada como evento adverso foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona e 19,6% para **Seretide®** (razão de risco para **Seretide®** em comparação com placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; $p<0,001$). Não houve aumento no número de mortes relacionadas à pneumonia. As mortes durante o tratamento consideradas como ocasionadas principalmente por pneumonia foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona e 8 para **Seretide®**. Não houve diferença significativa na probabilidade de fraturas ósseas (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para propionato de fluticasona e 6,3% para **Seretide®**; razão de risco para **Seretide®** vs. placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$). A incidência de eventos adversos de distúrbios oculares, ósseos e do eixo HPA foi baixa e não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Não houve indícios de aumento na incidência de eventos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Seretide® Diskus® é uma associação de salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege contra os sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. **Seretide® Diskus®** oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β_2 -agonistas e corticosteroides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

Salmeterol

O salmeterol é um agonista seletivo de longa duração (12 horas) dos receptores β_2 -adrenérgicos; apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso

dos agonistas β_2 -adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de duração mais longa (de pelo menos 12 horas).

Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, tais como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D_2 . No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticosteroides.

Propionato de fluticasona

Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticosteroides são administrados por via sistêmica.

Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram as doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros esteroides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de esteroides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso do propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver a seção Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas

Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente.

Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos saudáveis, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetozonazol, inibidor da CYP3A4 (400 mg uma vez ao dia por via oral), resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetozonazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetozonazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver as seções Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol

O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico pode ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. No tratamento regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4. Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários saudáveis não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).

No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetozonazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver as seções Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre

esses dados. Nos indivíduos adultos e saudáveis, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus® em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus® de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.

O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Seretide® Diskus® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Seretide® Diskus® não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de curta duração. Deve-se alertar os pacientes para que mantenham a medicação de alívio sempre à mão.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o médico deve reavaliar o paciente. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticosteroide. Assim, quando a dose usual de Seretide® Diskus® se torna ineficaz no controle da asma, o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

O tratamento com Seretide® Diskus® não deve ser suspenso abruptamente no caso de pacientes asmáticos, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. No caso de pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode estar associada à descompensação sintomática e necessita de supervisão médica.

Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos sobre pacientes com DPOC tratados com Seretide® Diskus® (ver a seção Reações Adversas). Os médicos devem estar atentos à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características clínicas das pneumonias e das exacerbações frequentemente se sobrepõem.

Como ocorre com toda medicação que contém corticosteroides, Seretide® Diskus® deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, em especial em doses mais altas que as recomendadas. Por esse motivo, Seretide® Diskus® deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Portanto, deve-se utilizar Seretide® Diskus® com cautela em pacientes predispostos a apresentar baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticosteroides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses

corticosteroides do que com os orais (ver a seção Superdose). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata e glaucoma. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticosteroides inalatórios.

Recomenda-se a monitoração regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroides inalatórios.

É necessário ter sempre em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas ou de emergência que provavelmente produzam estresse. Nessas situações, deve-se considerar o tratamento apropriado com corticosteroides (ver a seção Superdose).

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com corticoides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticosteroides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver a seção Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com história de *diabetes mellitus*.

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticosteroide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos (ver a seção Interações Medicamentosas).

Um grande estudo clínico americano, o SMART, que comparou a segurança do xinafoato de salmeterol isolado com a de placebo adicionado à terapia usual, mostrou um aumento significativo das mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam xinafoato de salmeterol. Dados desse estudo sugeriram que afro-americanos podem apresentar um risco maior de eventos respiratórios graves ou morte com o uso de xinafoato de salmeterol, em comparação a placebo. Não se sabe se isso é devido a fatores farmacogenéticos ou a outros fatores. O estudo SMART não foi planejado para determinar se o uso concomitante de corticosteroídes inalados altera o risco de mortes relacionadas à asma.

Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando potentes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com salmeterol (ver a seção Interações Medicamentosas e, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração. **Seretide®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída terapia alternativa (ver o item Reações Adversas).

Os efeitos colaterais farmacológicos do tratamento com agonistas β -2, tais como tremor, palpitações subjetivas e dor de cabeça foram relatados, mas tendem a ser transitórios e diminuir com a terapia regular (ver Reações Adversas).

Mutagenicidade

O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β ₂-adrenérgicos e de corticosteroides.

Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário

de ratas e no útero de fêmeas de camundongos. Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem. A co-administração de salmeterol e propionato de fluticasona resultou em algumas interações cardiovasculares em doses elevadas. Em ratos, a miocardite atrial leve e arterite coronária focal foram efeitos transitórios que resolveram com a administração regular. Em cães, o aumento da frequência cardíaca foi maior após a co-administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.

A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não há estudos específicos sobre o efeito de Seretide® Diskus® sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas, e a farmacologia de ambas as drogas não indica nenhum efeito.

Gravidez e lactação

Seretide® Diskus® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os estudos existentes sobre o uso do xinafoato de salmeterol e do propionato de fluticasona na gravidez e na lactação são insuficientes.

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β_2 -adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.

Em doses terapêuticas, extensiva experiência clínica com drogas destas classes revelou que não existe evidência de efeitos relevantes. Nem xinafoato de salmeterol ou propionato de fluticasona têm demonstrado não haver qualquer potencial para toxicidade genética.

Concentrações plasmáticas de salmeterol e propionato de fluticasona após inalação de doses terapêuticas são muito baixas e, portanto, a concentração no leite materno provavelmente será correspondentemente baixa. Isto é suportado por estudos em animais lactentes, nos quais baixas concentrações foram encontradas no leite. Não há dados disponíveis para aleitamento em humanos.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Seretide® Diskus® contém xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, incluídos na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.

Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos saudáveis mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticosteroide, inclusive síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticosteroide.

Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das

concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona. A coadministração de cetoconazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver a seção Advertências e Precauções e, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja-o da umidade.

O dispositivo Diskus® está lacrado em 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 produto tem prazo de validade de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

Dispositivo plástico redondo que apresenta dois tons de roxo, mede aproximadamente 8,5 cm de diâmetro por 3 cm de altura e dispõe de um contador que indica o número de doses restantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O dispositivo Diskus® novo contém 28 ou 60 doses na forma de pó, cuidadosamente medidas e higienicamente protegidas. Não requer manutenção nem troca de refil.

O dispositivo Diskus® está lacrado em invólucro laminado metálico. O invólucro fornece proteção contra a umidade e deve ser aberto apenas quando for usado pela primeira vez. Depois de aberto, o invólucro laminado deve ser descartado. O corpo do aparelho tem dois tons de roxo. A parte fixa é mais escura que a móvel. O indicador de doses localizado na parte superior do dispositivo inicia a numeração, que marca 28 ou 60 doses. Toda vez que a alavanca for acionada, uma dose será preparada e a numeração se reduzirá automaticamente. A coloração dos números 5 a 1 é vermelha para alertar sobre o término do produto.

Ao retirar o inalador Diskus® do cartucho e remover o invólucro, ele estará na posição fechada.

Figura 1A – Aparelho fechado

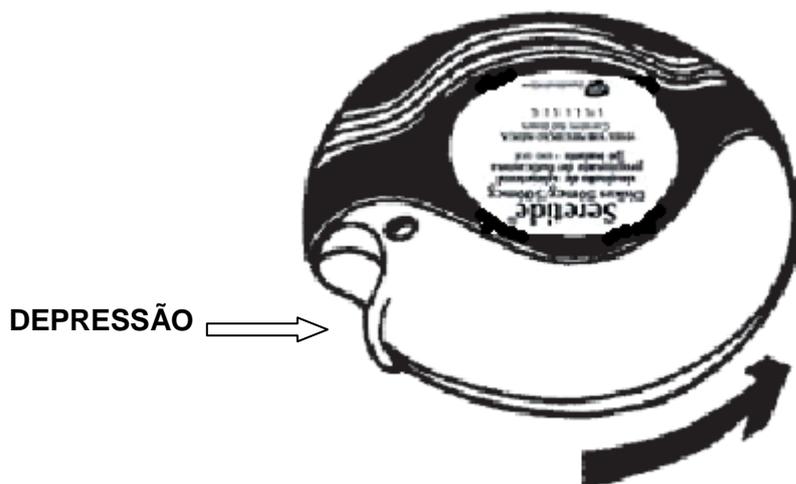
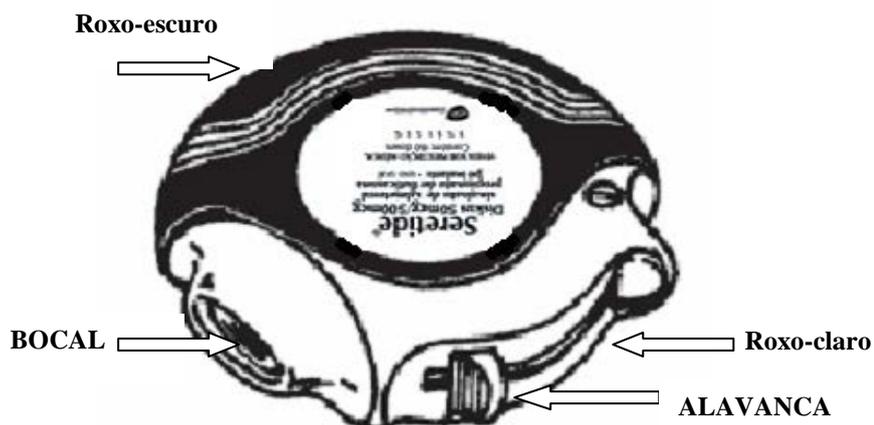
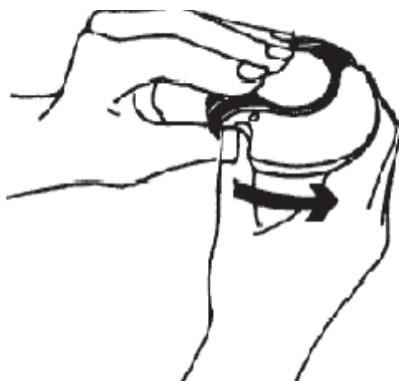


Figura 1B – Aparelho aberto



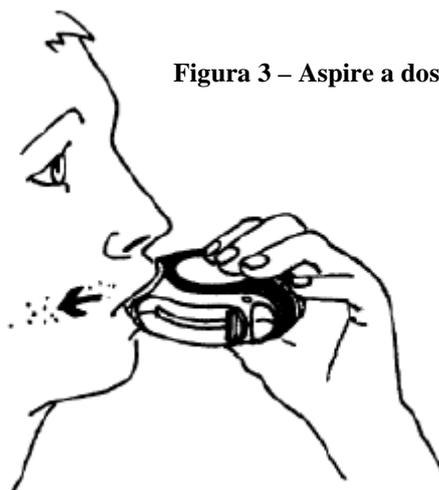
1. Para abrir o dispositivo Diskus®, segure-o pela parte mais escura com uma das mãos e ponha o polegar da outra mão na depressão existente na parte clara, móvel, conforme indica a Figura 2. Gire a peça clara móvel com o polegar até o final do Diskus® (você ouvirá um clique) de forma que o bocal fique totalmente visível.

Figura 2 – Abra o dispositivo



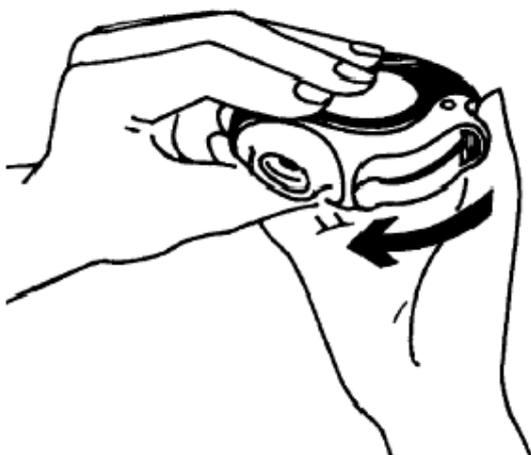
2. Segure o Diskus® com o bocal de frente para você. Pressione a alavanca identificada na Figura 1B, até o fim (você ouvirá outro clique), na direção indicada pela Figura 2. O Diskus® está pronto para ser usado. Toda vez que essa alavanca for pressionada, uma nova dose será liberada para aspiração e o marcador indicará uma dose a menos. **Não empurre a alavanca mais de uma vez para não desperdiçar outras doses.**
3. Atenção: mantenha o Diskus® distante da boca. Antes de aspirar a dose, SOPRE (ou seja, expire) o máximo que puder.
 - Nunca expire dentro do Diskus®.
4. Coloque o bocal do Diskus® nos lábios. aspire o mais profundamente possível (Figura 3).
 - Nunca use o aparelho através das narinas.

Figura 3 – aspire a dose de Seretide® Diskus



5. Retire o Diskus® da boca e prenda a respiração por 10 segundos ou pelo tempo que lhe for confortável. Solte o ar lentamente.
6. Importante: alguns pacientes talvez tenham a impressão de que não tomaram a dose. Nesse caso, convém observar que cada dose aspirada se constitui de uma pequena quantidade de pó que contém lactose, substância levemente adocicada, que PODE OU NÃO ser percebida durante o uso.
7. Para fechar o Diskus® (Figura 4), coloque o polegar na depressão da parte clara móvel e gire na direção indicada até a posição inicial (Diskus® fechado, Figura 1A).
 - Não mexa na alavanca no momento de fechar o Diskus®.

Figura 4 – Feche o dispositivo



Observações:

- Após a utilização, lavar a boca com água e não engolir;
- caso haja indicação de duas inalações consecutivas, feche o Diskus® e repita os passos 1 a 7;
- se, após as primeiras utilizações do produto, um pó sair pela lateral do Diskus®, verifique se o modo de usá-lo está correto. Sempre que a alavanca for acionada (passo 2), uma dose será automaticamente disponibilizada para uso. A dose não aproveitada se perderá no interior do aparelho no momento em que a alavanca for novamente acionada para preparo da dose seguinte.

Lembre-se:

- mantenha o dispositivo Diskus® seco;
- mantenha-o fechado quando não estiver em uso;
- nunca expire dentro do dispositivo Diskus®;
- não empurre a alavanca desnecessariamente para não desperdiçar novas doses.

Seretide® Diskus® só deve ser administrado por via inalatória.

Recomenda-se alertar os pacientes sobre a natureza profilática da terapia com **Seretide® Diskus®** e sobre o fato de que é preciso utilizá-lo regularmente mesmo que estejam assintomáticos. Os pacientes devem ser reavaliados com regularidade para que se mantenha a concentração de **Seretide® Diskus®** na faixa ideal, que só pode ser alterada sob supervisão médica.

Posologia

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)

Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de **Seretide® Diskus®**, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.

Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico.

A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de **Seretide® Diskus®**, dependerá da gravidade da doença.

Se a condição de um paciente for inadequadamente controlada sob monoterapia com corticosteroides inalatórios, a substituição por **Seretide® Diskus®** em dose de corticosteroide terapeuticamente equivalente pode resultar em melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticosteroides inalatórios, a substituição por **Seretide® Diskus®** pode permitir a redução da dose de corticosteroide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg, duas vezes ao dia.

ou

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg duas vezes ao dia.

ou

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Uma inalação de Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg duas vezes ao dia.

Os dados disponíveis sobre o uso de Seretide® Diskus® em crianças menores de 4 anos são insuficientes.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de uma inalação de 50 mcg/250 mcg a 50 mcg/500 mcg de Seretide® Diskus® duas vezes ao dia.

Na dose de 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, demonstrou-se que Seretide® Diskus® reduz a mortalidade resultante de todas as causas.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para os que apresentam disfunção renal ou hepática.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10,000$). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): cefaleia (ver o ítem Advertências e Precauções).

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia, câimbras musculares, artralgia;

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores (ver o ítem Advertências e Precauções), palpitações (ver o ítem Advertências e Precauções), taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões;

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extra-sistólica.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações de hipersensibilidade, manifestando-se como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo; síndrome de Cushing, e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, distúrbios respiratórios, broncoespasmo paradoxal.

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

As informações disponíveis sobre superdosagem de **Seretide® Diskus®**, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo.

Os sinais e sintomas esperados após a superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β_2 -adrenérgica excessiva: tremor, cefaleia, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalcemia. Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso, em geral, não exige medidas de emergência porque a função adrenal normal se recupera, quase sempre, em alguns dias.

Em caso de administração de doses mais altas que as aprovadas de **Seretide® Diskus®** durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas que as aprovadas e após administração durante períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição de consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda são exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não se recomenda que os pacientes recebam doses de **Seretide® Diskus®** mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver a seção Posologia e Modo de Usar).

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira
CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ - Inglaterra
ou
GlaxoSmithKline LCC
1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 - EUA



Importado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
N° de lote e datas de fabricação e validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SeretideDiskus_po inal_101070230_GDS31.IPI16_VPS02
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/05/2013



SERETIDE SPRAY

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

AEROSSOL PARA INALAÇÃO

25 mcg/50 mcg

25 mcg/125 mcg

25 mcg/250 mcg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Spray

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Seretide® Spray é um aerossol para inalação que consiste em uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A).

Seretide® Spray traz as seguintes apresentações:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg com 120 doses

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg com 120 doses

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 4 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg

xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)

propionato de fluticasona 50 mcg

veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg

xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)

propionato de fluticasona 125 mcg

veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg

xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)

propionato de fluticasona 250 mcg

veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.75 mg

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Seretide® Spray é indicado para tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias).

Isto pode incluir:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β_2 -agonistas de longa duração e corticosteroides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticosteroides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticosteroides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Seretide® Spray é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos sobre salmeterol

Asma

Um estudo clínico multicêntrico realizado nos Estados Unidos (SMART) comparou, no que diz respeito à segurança, salmeterol com placebo, ambos adicionados à terapia usual. Não houve diferença significativa no objetivo primário, ou seja, da combinação entre mortes relacionadas a problemas respiratórios e eventos respiratórios com risco à vida. O estudo demonstrou aumento significativo de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados por 28 semanas com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes que receberam placebo). O SMART não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante de corticosteroides inalatórios. Entretanto, análises *post-hoc* mostraram não haver diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto às mortes relacionadas à asma dentre os pacientes que usaram esses corticosteroides 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. Outra metanálise, de 42 estudos clínicos que envolveram 8.030 pacientes tratados com **Seretide®** e 7.925 tratados com propionato de fluticasona, não demonstrou diferença estatística significativa entre o uso de salmeterol combinado com propionato de fluticasona e o uso isolado de propionato de fluticasona no que se refere a eventos respiratórios graves ou hospitalizações relacionadas à asma.

Estudos clínicos sobre salmeterol e propionato de fluticasona

Asma

Um estudo de grande porte de doze meses de duração (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) feito com 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de **Seretide®** com os efeitos de um corticosteroide inalatório, em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma*. Aumentou-se a dose usada a cada doze semanas até que o controle total** (definido no estudo como remissão dos sintomas da asma durante pelo menos sete das últimas oito semanas de tratamento) fosse alcançado ou até que a dose mais alta da medicação fosse atingida. O estudo mostrou que:

- 71% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o status de asma bem controlada*, de acordo com os critérios definidos pela GINA (Global Initiative for Asthma), em comparação a 59% dos indivíduos tratados com corticosteroide inalatório em monoterapia;
- 41% dos pacientes tratados com **Seretide®** atingiram o controle total**, definido no estudo como a remissão dos sintomas da asma, em comparação a 28% dos indivíduos tratados com corticosteroide inalatório a monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com **Seretide®** em comparação ao corticosteroide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticosteroide inalatório presente em **Seretide®** com relação à monoterapia.

O estudo GOAL também mostrou que:

- a taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com **Seretide®** em comparação a monoterapia com corticosteroide inalatório;
- a obtenção do status de asma bem controlada ou totalmente controlada melhorou a qualidade de vida (QoL). No grupo estudado, 61% dos pacientes relataram deterioração mínima ou nenhuma deterioração da QoL relacionada à asma após o tratamento com **Seretide®**, conforme resultado obtido por um questionário específico sobre qualidade de vida, em comparação aos 8% registrados na avaliação inicial.

* Asma bem controlada: sintomas ocasionais e uso de β_2 -agonista de curta duração por dois dias ou menos ou até quatro vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal menor que 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livre de sintomas e redução do uso de medicação de resgate, com uma dose de corticoide combinado (Seretide) 60% menor em

comparação a monoterapia com corticosteroide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar.

Estudos adicionais mostraram que o tratamento com **Seretide®** melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com **Seretide®** nesse objetivo primário de avaliação se mantêm durante pelo menos doze meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante seis meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide® 50 mcg/250 mcg** e de **Seretide® 50 mcg/500 mcg** melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de seis e doze meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide® 50 mcg/500 mcg** melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após doze meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticosteroides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

Seretide® 50 mcg/500 mcg foi eficaz não apenas na melhora da função pulmonar e das condições de saúde como também na redução do risco de exacerbações da DPOC entre fumantes e ex-fumantes.

Estudo TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health* – Rumo a uma revolução para a saúde em DPOC):

O estudo TORCH teve duração de 3 anos e foi planejado para avaliar o efeito do tratamento com **Seretide® 50 mcg/500 mcg** duas vezes ao dia, comparado com salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia, com propionato de fluticasona 500 mcg duas vezes ao dia ou com placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com DPOC. Os pacientes com DPOC moderada a grave, com VEF₁ basal (pré-broncodilatador) < 60% do normal previsto, foram randomizados para medicação em esquema duplo-cego. Durante o estudo, os pacientes foram autorizados a receber o tratamento usual para DPOC, com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticosteroides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevivência após 3 anos foram determinadas para todos os pacientes, independentemente da suspensão da medicação do estudo. O ponto final de avaliação primário foi a redução na mortalidade por qualquer causa após 3 anos para **Seretide®** em comparação com placebo.

| | Placebo N = 1524 | salmeterol 50 mcg N = 1521 | propionato de fluticasona 500 mcg N = 1534 | Seretide® 50mcg/500mcg N = 1533 |
|--|---------------------|--------------------------------|---|--|
| Mortalidade por qualquer causa após 3 anos | | | | |
| Número de mortes (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor <i>p</i> | N/A | 0,879 (0,73; 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89; 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68; 1,00) 0,0521 |
| Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor <i>p</i> | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

1. Valor *p* ajustado para duas análises intermediárias da comparação de eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada por status de tabagismo.

Seretide® reduziu o risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos em 17,5%, em comparação com placebo [razão de risco 0,825 (IC 95%: 0,68; 1,00; $p=0,052$); todos ajustados para análises intermediárias]. Houve uma redução de 12% no risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos, por qualquer causa, para salmeterol, em comparação com placebo ($p=0,180$), e um aumento de 6% para propionato de fluticasona, em comparação com placebo ($p=0,525$).

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670; 0,982; $p=0,031$) para **Seretide®** vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF₁ basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

A porcentagem de pacientes que morreram durante 3 anos por causas relacionadas à DPOC foi de 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona e 4,7% para **Seretide®**.

Seretide® reduziu a taxa de exacerbações moderadas à graves em 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p<0,001$), quando comparado a placebo. **Seretide®** reduziu a taxa de exacerbações em 12%, em comparação com salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; $p=0,002$), e em 9%, quando comparado a propionato de fluticasona (IC 95%: 1% a 16%; $p=0,024$). Salmeterol e propionato de fluticasona reduziram significativamente as taxas de exacerbação, em comparação com placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p<0,001$) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; $p<0,001$), respectivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) melhorou com todos os tratamentos ativos, em comparação com placebo. A melhora média durante três anos para **Seretide®**, em comparação com placebo, foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), em comparação com salmeterol foi de -2,2 unidades ($p<0,001$) e em comparação com propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades ($p=0,017$).

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF₁ foram maiores em indivíduos tratados com **Seretide®** do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; $p<0,001$). **Seretide®** também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF₁ (diferença média de 50 mL; $p<0,001$ para salmeterol, e 44 mL; $p<0,001$ para propionato de fluticasona).

A estimativa de probabilidade em 3 anos para a ocorrência de pneumonia relatada como evento adverso foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona e 19,6% para **Seretide®** (razão de risco para **Seretide®** em comparação com placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; $p<0,001$). Não houve aumento no número de mortes relacionadas à pneumonia. As mortes durante o tratamento consideradas como ocasionadas principalmente por pneumonia foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona e 8 para **Seretide®**. Não houve diferença significativa na probabilidade de fraturas ósseas (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para propionato de fluticasona e 6,3% para **Seretide®**; razão de risco para **Seretide®** vs. placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$). A incidência de eventos adversos de distúrbios oculares, ósseos e do eixo HPA foi baixa e não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Não houve indícios de aumento na incidência de eventos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Seretide® Spray é uma associação de salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege contra os sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. **Seretide® Spray** oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β_2 -agonistas de longa duração e corticosteroides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

Salmeterol

O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração (12 horas); apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso

dos agonistas β_2 -adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas).

Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D_2 . No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticosteroides.

Propionato de fluticasona

Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticosteroides são administrados por via sistêmica.

Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros corticoides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de corticoides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso de propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver a seção Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas

Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente.

Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos sadios, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetozonazol (400 mg uma vez ao dia por via oral), inibidor da CYP3A4 resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{m\acute{a}x}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetozonazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetozonazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver as seções Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol

O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico poderá ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. Na terapia regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4. Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários sadios não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).

No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetozonazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver as seções Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos sobre dados farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Nos indivíduos adultos e sadios, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta

da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.

O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Seretide® Spray** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Seretide® Spray não deve ser usado para obter alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de curta duração. Deve-se alertar os pacientes para que mantenham a medicação de alívio sempre à mão.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o médico deve reavaliar o paciente. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticosteroide. Assim, quando a dose usual de **Seretide® Spray** se torna ineficaz no controle da asma, o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

O tratamento de pacientes asmáticos com **Seretide® Spray** não deve ser suspenso abruptamente, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. No caso de pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode levar à descompensação sintomática e necessita de supervisão médica. Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos sobre pacientes com DPOC tratados com **Seretide® Spray** (ver a seção Reações Adversas). Os médicos devem estar atentos à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características da pneumonia e da exacerbação frequentemente se sobrepõem.

Como ocorre com qualquer medicação que contém corticosteroides, **Seretide® Spray** deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, sobretudo em doses mais altas que as recomendadas. Por esse motivo, deve-se utilizar **Seretide® Spray** com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Portanto, **Seretide® Spray** deve ser utilizado com cautela em pacientes predispostos a apresentar baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticosteroides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticosteroides do que com os orais (ver a seção Superdose). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata e glaucoma. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticosteroides inalatórios.

Recomenda-se a monitoração regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroides inalatórios.

É necessário ter sempre em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas ou de emergência que provavelmente produzam estresse. Nessas situações, deve-se considerar o tratamento apropriado com corticosteroides (ver a seção Superdose).

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com esteroides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticosteroides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver a seção Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com história de *diabetes mellitus*.

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticosteroide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos (ver a seção Interações Medicamentosas).

O SMART, grande estudo clínico americano que comparou a segurança do uso isolado de xinafoato de salmeterol com a do uso de placebo em adição à terapia convencional, mostrou aumento significativo de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam xinafoato de salmeterol. Dados desse estudo sugeriram que os afro-americanos podem correr risco maior de apresentar eventos respiratórios graves ou de morrer devido ao uso de xinafoato de salmeterol em comparação ao placebo. Não se sabe se isso decorre de fatores farmacogenéticos ou de outros fatores. O estudo SMART não foi planejado para determinar se o uso concomitante de corticosteroides inalatórios altera o risco de morte relacionada à asma.

Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando fortes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com salmeterol (ver a seção Interações Medicamentosas e, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração. **Seretide®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída terapia alternativa. (ver o item Reações Adversas)

Os efeitos colaterais farmacológicos do tratamento com agonistas β -2, tais como tremor, palpitações subjetivas, cefaleia, foram relatados, mas tendem a ser transitórios e diminuir com a terapia regular. (ver Reações Adversas)

Mutagenicidade

O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β ₂-adrenérgicos e de corticosteroides.

Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratas e no útero de fêmeas de camundongo.

Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem.

A co-administração de salmeterol e propionato de fluticasona resultou em algumas interações cardiovasculares em doses elevadas. Em ratos, a miocardite atrial leve e arterite coronária focal foram efeitos transitórios que resolveram com a administração regular. Em cães, o aumento da frequência cardíaca foi maior após a co-

administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.

A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.

Em uma vasta gama de espécies animais expostos diariamente durante um período de dois anos, o propelente HFA134A, demonstrou não ter nenhum efeito tóxico em concentrações muito elevadas, muito superiores as que podem ser experimentadas pelos pacientes,

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Até agora não há estudos específicos sobre o efeito de **Seretide® Spray** na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas, e a farmacologia de ambas as drogas não indica nenhum efeito.

Gravidez e lactação

Seretide® Spray só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os estudos existentes sobre o uso do xinafoato de salmeterol e do propionato de fluticasona na gravidez e na lactação são insuficientes.

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β_2 -adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.

A vasta experiência clínica com medicamentos dessas classes não revelou evidência de que os efeitos são relevantes nas doses terapêuticas. Tanto o xinafoato de salmeterol quanto a fluticasona não têm mostrado potencial para toxicidade genética.

Concentrações plasmáticas de salmeterol e propionato de fluticasona após inalação de doses terapêuticas são muito baixas e, portanto, a concentração no leite materno provavelmente será correspondentemente baixa. Isto é suportado por estudos em animais lactentes, nos quais baixas concentrações foram encontradas no leite. Não há dados disponíveis para aleitamento em humanos.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.

Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos sadios mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações produziram efeitos sistêmicos do corticosteroide, que incluíram síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticosteroide.

Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona. A coadministração de cetoconazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{\text{máx}}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver a seção Advertências e Precauções e, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (abaixo de 30°C). Proteja-o da luz e do congelamento.

A lata do produto não deve ser quebrada, perfurada, nem queimada, mesmo quando estiver vazia. Como ocorre com a maioria dos medicamentos inalatórios acondicionados em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico pode diminuir quando a lata está fria.

Após o uso, recoloque a tampa do bocal firmemente e prenda-a na posição correta.

Seretide® Spray tem prazo de validade 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

Recipiente metálico com base côncava, acoplado a uma válvula medidora. O recipiente metálico é equipado com um medidor de doses.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

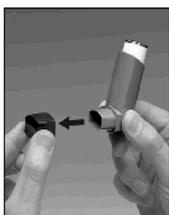
Antes de usar **Seretide® Spray**, leia atentamente as instruções abaixo.

Teste do inalador

Antes de usar o inalador pela primeira vez, ou caso não o utilize há uma semana ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente suas laterais. Em seguida, agite bem o inalador e libere dois jatos de ar para certificar-se de que funciona bem.

Uso do inalador

1. Remova a tampa do bocal apertando suavemente suas laterais. Verifique se há partículas estranhas no interior e no exterior do inalador, inclusive no bocal.



Agite bem o inalador para remover completamente qualquer partícula estranha e para misturar o conteúdo de maneira uniforme.



2. Segure o inalador na posição vertical, entre o indicador e o polegar, e mantenha o polegar na base, abaixo do bocal. Expire lentamente até esvaziar por completo os pulmões.



3. Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador, conforme orientação médica). Ajuste-o bem, mas evite mordê-lo.



Logo após, comece a inspirar pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol. Inspire regular e profundamente.



4. Prenda a respiração quando tirar o inalador da boca. Continue assim pelo tempo que lhe for confortável (cerca de 10 segundos são suficientes).



5. Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.
6. Em seguida, lavar a boca com água e não engolir.
7. Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prenda-a na posição correta. A tampa quando corretamente inserida irá travar. Se isso não acontecer, gire-a e tente novamente. Não usar força excessiva.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 3 e 4. É importante inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber uma névoa sair do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir do passo 2.

Se o paciente encontrar dificuldade no manuseio do inalador, deve-se recomendar um espaçador e orientar seu uso da melhor maneira possível.

Observação: o inalador contém 120 doses. Inicialmente o visor indicará 124 doses, o que permitirá realizar de dois a quatro disparos de ar de forma a testar seu funcionamento. Quando o visor do contador indicar o número 020, isso significa que o inalador conterà somente 20 doses. Recomenda-se, portanto, a aquisição de nova unidade para assegurar a continuidade do tratamento. Quando o visor indicar o número 000, deve-se interromper o uso porque não haverá mais doses.

O contador não pode ser alterado, já que está conectado de modo permanente à embalagem do medicamento. Dessa forma, não se deve tentar modificar o número indicado nem separar o contador da embalagem.

Crianças

As crianças pequenas podem precisar da ajuda dos adultos para operar o inalador. Ensine a criança a expirar e acione o inalador logo depois que ela começar a inspirar. Faça-a praticar essa técnica. As crianças maiores e as

peças fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos, colocando ambos os indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.

Instruções de limpeza

Deve-se limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.

1. Remova a tampa do bocal.
2. Não retire o recipiente do invólucro de plástico.
3. Limpe o interior e o exterior do bocal e o invólucro de plástico com um pano, um lenço de papel ou um chumaço de algodão seco.
4. Recoloque a tampa do bocal.

NÃO PONHA O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

Posologia

Seretide® Spray só deve ser administrado por via inalatória.

Os pacientes devem ser alertados sobre a natureza profilática da terapia com **Seretide® Spray** e sobre a necessidade de utilizá-lo regularmente mesmo que estejam assintomáticos. Deve-se também efetuar com regularidade a reavaliação dos pacientes para manter a concentração do medicamento na faixa ideal, garantindo que sua alteração seja feita apenas sob supervisão médica.

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)

Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de **Seretide® Spray**, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.

Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico.

A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de **Seretide® Spray**, dependerá da gravidade da doença.

Se a condição de um paciente for inadequadamente controlada sob monoterapia com corticosteroides inalatórios, a substituição por **Seretide® Spray** em dose terapêuticamente equivalente do corticoide pode resultar na melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticosteroides inalatórios, a substituição por **Seretide® Spray** pode permitir a redução da dose de corticoide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos:

- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** duas vezes ao dia ou;
- duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia.

Os dados disponíveis sobre o uso de **Seretide® Spray** em crianças menores de 4 anos são insuficientes.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de duas inalações (**Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** ou **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg**) duas vezes ao dia. Na dose de 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, disponível na apresentação em Diskus do medicamento, demonstrou-se redução da mortalidade resultante de todas as causas.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para os que apresentam disfunção renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10,000$). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): cefaleia (ver o item Advertências e Precauções).

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia, câimbras musculares, artralgia;

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): reações de hipersensibilidade cutânea, dispnéia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores (ver o item Advertências e Precauções), palpitações (ver o item Advertências e Precauções), taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões;

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extra-sistólica.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações de hipersensibilidade, manifestando-se como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo; síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, broncoespasmo paradoxal.

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

As informações disponíveis sobre superdosagem de **Seretide® Spray**, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo.

Os sinais e sintomas esperados da superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β_2 -adrenérgica excessiva: tremor, dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalcemia. Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso não costuma exigir medidas de emergência porque a função adrenal normal geralmente se recupera em alguns dias.

Em caso de administração de doses mais altas do que as aprovadas de **Seretide® Spray** durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas do que as aprovadas e por períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição da consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda abrangem exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não se recomenda que os pacientes recebam doses de **Seretide® Spray** mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver a seção Posologia e Modo de Usar).

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0230

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N°-18875

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A.

Avda. de Extremadura, 3-09400 – Aranda de Duero - Espanha

ou

Glaxo Wellcome Production

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

Importado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N° de lote e datas de fabricação e validade: vide cartucho.

Seretide_Spray_sus or prop_1.0107.0230_GDS31.IPI15_VPS02

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/05/2013



Histórico

| Número do Expediente | Nome do Assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|--|-----------------------------|------------------------------|---|
| Não se aplica | 10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/05/2013 | _____ | Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável |