

Seretide[®]

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

Spray



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

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

Seretide[®] Spray possui as seguintes apresentações:

Seretide[®] 25 mcg/50 mcg com 120 doses

Seretide[®] 25 mcg/125 mcg com 120 doses

Seretide[®] 25 mcg/250 mcg com 120 doses

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide[®] 25 mcg/50 mcg

xinafoato de salmeterol.....	36,25 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona.....	50 mcg
norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.	75 mg

Seretide[®] 25 mcg/125 mcg

xinafoato de salmeterol.....	36,25 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona.....	125 mcg
norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.	75 mg

Seretide[®] 25 mcg/250 mcg

xinafoato de salmeterol.....	36,25 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol)
propionato de fluticasona.....	250 mcg
norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.	75 mg

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **Seretide[®]** atua como broncodilatador de ação prolongada e antiinflamatório em doenças dos brônquios. **Seretide[®]** está indicado para tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, entre elas a asma, em adultos e crianças, e para tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), inclusive de bronquite crônica e enfisema.

Cuidados de armazenamento: manter o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (abaixo de 30°C). Proteger do congelamento e da luz solar direta.

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

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

Prazo de validade: o prazo de validade é de 24 meses. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação: informe a seu médico a ocorrência de gravidez ou se está amamentando, na vigência do tratamento ou após o término.

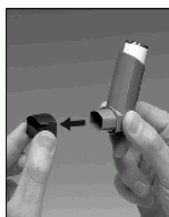
Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Instruções de uso: antes de usar **Seretide**[®], leia atentamente as instruções abaixo.

Testando seu inalador

Antes de usar seu inalador pela primeira vez, ou se ele não tiver sido usado por uma semana ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente as laterais desse protetor. Então, agite bem o inalador e libere um jato de ar para certificar-se de que funciona.

Usando seu inalador



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



2. Agite bem o inalador para garantir que qualquer partícula estranha seja removida e para que o conteúdo seja misturado de maneira uniforme.



2. Segure o inalador na posição vertical entre o indicador e o polegar, com o polegar na base, abaixo do bocal. Expire (jogue o ar para fora dos pulmões) lentamente até não poder expelir mais ar.



3. Coloque o bocal do inalador entre seus lábios (ou no espaçador, se assim tiver sido prescrito pelo seu médico), ajustando-o bem, sem morder.



Logo após, comece a inspirar (puxar o ar para dentro dos pulmões) pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol, inspirando regular e profundamente.



4. Prenda a respiração ao tirar o inalador de sua boca. Continue com a respiração presa por tanto tempo quanto 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. Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prendendo-a na posição.

IMPORTANTE

Não apresse as etapas 3 e 4. É importante que você comece a inspirar o mais lentamente possível imediatamente antes de acionar seu inalador. Pratique em frente a um espelho nas primeiras vezes. Se perceber uma “névoa” saindo do topo de seu inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir da etapa 2.

Se seu médico lhe deu instruções diferentes para usar seu inalador – a inclusão de espaçadores, por exemplo –, siga-as cuidadosamente. Se tiver qualquer dificuldade, diga a seu médico.

OBSERVAÇÃO: O inalador contém 120 doses. Inicialmente o visor indicará 124 doses, o que lhe permitirá realizar de dois a quatro disparos de ar de forma a testar o funcionamento do inalador. Quando o visor do contador de doses indicar o número “020”, isto significa que o inalador conterà somente 20 doses, portanto, recomenda-se adquirir uma nova unidade para assegurar a continuidade do tratamento de acordo com a prescrição do seu médico. Quando o visor indicar o número “000”, deve-se interromper o uso pois não conterà mais doses a serem utilizadas.

O contador não pode ser alterado, já que o mesmo está conectado de modo permanente com a embalagem do medicamento. Desta forma, não tente modificar o número indicado nem separar o contador da embalagem do medicamento.

Crianças

Crianças pequenas podem precisar de ajuda e os adultos podem precisar operar o inalador por elas. Incentive a criança a expirar e acione o inalador imediatamente após a criança começar a inspirar. Pratiquem a técnica juntos. Crianças maiores ou pessoas com as mãos fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos. Coloque os dois indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base abaixo do bocal.

Instruções para limpeza

Seu inalador deve ser limpo pelo menos uma vez por semana:

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

NÃO COLOQUE O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis, tais como: irritação na garganta, candidíase (sapinho) na boca e na garganta e palpitações.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico de qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações: o uso de **Seretide**[®] é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Capacidade de dirigir e operar máquinas: atualmente, não existem dados disponíveis que sugiram que **Seretide**[®] influencie a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Estudos clínicos com salmeterol

Asma

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

Estudos clínicos com salmeterol/propionato de fluticasona

Asma

Um estudo de grande porte, com duração de 12 meses (GOAL, de Gaining Optimal Asthma Control, ou Adquirindo o Controle Ideal da Asma), em 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de **Seretide**[®] com relação a um corticosteróide inalatório em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma. A dose usada foi aumentada a cada 12 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 do estudo 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 Iniciativa Global pela Asma (GINA, de Global INitiative for Asthma), em comparação a 59% dos tratados com corticosteróide 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 tratados com corticosteróide inalatório em monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em um período de tempo mais curto com **Seretide**[®] em comparação ao corticosteróide inalatório em monoterapia, da mesma forma que com uma dose mais baixa do corticosteróide 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 corticosteróide 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 medido por um questionário específico de qualidade de vida, em comparação a 8% na avaliação inicial.

*Asma bem controlada: sintomas ocasionais, 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, não-interrupção do sono à noite, ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação no tratamento.

**Controle total da asma: ausência de sintomas, não-uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, não-interrupção do sono à noite, ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que forcem a uma modificação no tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, percentual de dias sem sintomas e redução do uso de medicação de resgate com uma dose 60% mais baixa do corticosteróide inalatório com **Seretide**[®], em comparação à monoterapia com corticosteróide inalatório, enquanto que o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar, foi mantido.

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 de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com **Seretide**[®], nesses objetivos finais de avaliação, são mantidas durante pelo menos 12 meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos, em que se obteve mais de 10% de melhora do VEF₁ após o uso de β₂-agonista de curta duração.

Estudos clínicos controlados com placebo, com duração de 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 significativamente a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve também melhora significativa nas 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, com duração 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 significativamente a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após período de 12 meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticosteróides orais também foram reduzidos significativamente. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

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

Mecanismo de ação

Seretide[®] é uma associação de salmeterol com propionato de fluticasona, os quais possuem diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege dos sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. **Seretide[®]** oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β-agonistas e corticosteróides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

salmeterol

O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β₂-adrenérgicos de ação longa (12 horas) que apresenta uma longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica de salmeterol proporciona uma proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina, em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β₂-adrenérgicos de ação curta convencionais, e produz uma broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas). Em testes *in vitro*, observou-se que salmeterol é um inibidor potente e de ação duradoura da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D₂.

No ser humano, salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, sendo essa última persistente por até 30 horas após dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que salmeterol possui atividade adicional não-broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade antiinflamatória dos corticosteróides.

propionato de fluticasona

Quando inalado nas doses recomendadas, propionato de fluticasona apresenta potente ação antiinflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticosteróides 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, em crianças e adultos. Após a transferência de outros esteróides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente, mesmo com o uso intermitente de esteróides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso de propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém na normalidade durante o tratamento crônico, como medido por aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por um tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver *Precauções e Advertências*).

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Em um estudo de interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado em 15 indivíduos sadios, a co-administração de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia, inalado) com o inibidor do CYP3A4 cetoconazol (400 mg uma vez por dia, via oral) durante sete dias resultou em aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol (1,4 vez a $C_{\text{máx}}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação de salmeterol durante a administração repetida. Em três sujeitos de pesquisa foi retirada a co-administração de salmeterol com cetoconazol devido a prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos 12 sujeitos de pesquisa restantes, a co-administração de salmeterol com cetoconazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio ou a duração do QTc (ver *Precauções e Advertências e Interações Medicamentosas*).

salmeterol

Salmeterol atua localmente nos pulmões, e por isso os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Adicionalmente, existem apenas dados limitados sobre a farmacocinética de salmeterol, devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – que é muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Feita a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftóico poderá ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, no estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores do que os níveis no estado de equilíbrio observados em estudos de toxicidade. Na terapia regular de longa duração (mais do que 12 meses), nenhum efeito maléfico foi observado em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pelo CYP3A4. Um estudo com salmeterol e eritromicina em voluntários sadios não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacocinéticos de salmeterol com doses de eritromicina de 500 mg três vezes ao dia.

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

propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta de propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores disponíveis foi estimada com base nos estudos de dados farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Em indivíduos adultos e sadios a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona Diskus foi estimada em 7,8% e do propionato de fluticasona Spray em 10,9% e para o salmeterol-propionato de fluticasona Spray em 5,3% e para o salmeterol-propionato de fluticasona Diskus em 5,5%. Em pacientes com asma ou DPOC, foi observado um pequeno grau de exposição sistêmica a propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica de propionato de fluticasona ocorre, principalmente, 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 uma disponibilidade oral menor que 1%. Existe um aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição de propionato de fluticasona é caracterizada por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição no estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e meia-vida terminal de aproximadamente 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido rapidamente da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima CYP3A4 do citocromo P450.

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

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias

Seretide[®] é indicado para tratamento regular das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, incluindo a asma, em adultos e crianças, quando a combinação de broncodilatador com corticosteróide administrada por via inalatória for apropriada:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β -agonistas de longa ação e corticosteróides por via inalatória.
- Pacientes que permaneçam sintomáticos em monoterapia com corticosteróides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requeiram o uso de corticosteróides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Seretide[®] é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, incluindo bronquite crônica e enfisema, e foi demonstrado que reduz a mortalidade resultante de todas as causas.

CONTRA-INDICAÇÕES

O uso de **Seretide**[®] é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias deve ser acompanhado por um programa continuado e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente pelos testes de função pulmonar.

Seretide[®] não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de ação curta (salbutamol, por exemplo). Os pacientes devem ser avisados para manter sua medicação de alívio sempre disponível.

O aumento do uso de β_2 -agonista de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

A deterioração súbita e progressiva no controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticosteróide inalado. Quando a dose usual de **Seretide**[®] torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico. Deve-se considerar o aumento da dose do corticosteróide inalado.

Em pacientes com asma ou DPOC, quando a exacerbação está associada a infecções, deve-se levar em consideração a administração de doses maiores de corticosteróides (p. ex., por via oral) e de antibióticos.

O tratamento com **Seretide**[®] não deve ser suspenso abruptamente em pacientes asmáticos, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. Para pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode levar à descompensação sintomática e deve ser supervisionada pelo médico.

Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos em pacientes com DPOC tratados com **Seretide**[®] (ver *Reações Adversas*). Os médicos devem estar alertas à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características da pneumonia e da exacerbação freqüentemente se sobrepõem.

Como com toda e qualquer medicação que contenha corticosteróides, **Seretide**[®] deve ser administrado com cautela em portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como em portadores de tireotoxicose.

Efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sangüínea sistólica e freqüência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com todas as drogas simpatomiméticas, especialmente em doses mais altas que a recomendada. Por esse motivo, **Seretide**[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer uma diminuição passageira do potássio sérico com drogas simpatomiméticas em doses mais altas que a recomendada. Portanto **Seretide**[®] deve ser usado com cautela em pacientes predispostos a baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteróides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticosteróides do que com os orais (ver *Superdosagem*). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing, manifestações da síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata e glaucoma. Portanto, é importante que em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias respiratórias seja mantida a dose efetiva mais baixa de corticosteróides inalatórios.

É recomendável que a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteróides inalatórios seja monitorada regularmente.

É necessário sempre ter em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas e de emergência, que provavelmente produzirão estresse. Nessas situações, o tratamento apropriado com corticosteróides deve ser considerado (ver *Superdosagem*).

Certos indivíduos podem apresentar maior suscetibilidade aos efeitos dos corticosteróides inalatórios que a maioria dos pacientes.

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência do tratamento com esteróides orais para o tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e os pacientes precisam ter a função adrenocortical monitorada regularmente.

Após a introdução de propionato de fluticasona inalatório, a retirada da terapia sistêmica deve ser gradual e os pacientes devem ser incentivados a carregar um cartão de alerta indicando a possibilidade de necessitarem de terapia adicional com esteróides em caso de crise.

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

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob o uso de propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações resultaram em efeitos corticóides sistêmicos, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício ultrapasse o risco de efeitos corticóides sistêmicos (ver *Interações Medicamentosas*).

Um grande estudo clínico americano, o SMART, que comparou a segurança de xinafoato de salmeterol isolado com a de placebo adicionados à terapia usual, mostrou um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam xinafoato de salmeterol. Dados desse estudo sugeriram que afro-americanos podem apresentar um risco maior de eventos respiratórios

graves ou de morte ao usar xinafoato de salmeterol, em comparação a placebo. Não se sabe se isso se deve a fatores farmacogenéticos ou a outros fatores. O estudo SMART não foi planejado para determinar se o uso concomitante de corticosteróides inalatórios altera o risco de mortes relacionadas à asma.

Foi observado em um estudo de interação medicamentosa que o uso concomitante de cetozonazol sistêmico aumenta a exposição a salmeterol. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando fortes inibidores do CYP3A4 (p. ex. cetozonazol) são co-administrados com salmeterol (ver *Interações Medicamentosas e Propriedades Farmacocinéticas*).

Gravidez e lactação

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

Não existem estudos suficientes sobre o uso de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona na gravidez e na lactação.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

O uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não-seletivos deve ser evitado, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

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

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

Estudos demonstraram que outros inibidores do CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetozonazol) na exposição sistêmica a propionato de fluticasona, sem reduções marcantes nas concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao co-administrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetozonazol), porque existe o potencial de aumento da exposição sistêmica a propionato de fluticasona.

A co-administração de cetozonazol com salmeterol resultou em um aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol (1,4 vez a $C_{m\acute{a}x}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar a um prolongamento do intervalo QTc (ver *Precauções e Advertências e Propriedades Farmacocinéticas*).

REAÇÕES ADVERSAS

Como **Seretide**[®] contém propionato de fluticasona e salmeterol, o tipo e a intensidade das reações adversas relacionadas a cada fármaco, individualmente, devem ser levados em consideração e estão abaixo relacionados. Não existem evidências de reações adversas adicionais relacionadas à associação dos dois fármacos.

Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com conseqüente aumento imediato da dificuldade de respirar, após a dose. Esse quadro deve ser tratado imediatamente com a administração de um broncodilatador de ação curta e início rápido por via inalatória. Nesses casos, o uso de **Seretide**[®] deve ser imediatamente interrompido, o paciente avaliado e, caso seja necessária, uma terapia alternativa deve ser instituída. Os eventos adversos associados a salmeterol ou propionato de fluticasona estão relacionados abaixo:

salmeterol

Foram relatadas reações adversas relacionadas ao tratamento com β_2 -agonistas, tais como tremor, dor de cabeça e palpitações subjetivas. Esses efeitos tendem a ser transitórios e reduzem ao longo do tratamento.

Arritmias cardíacas, como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles, podem ocorrer, normalmente em pacientes suscetíveis.

Houve relatos de irritação orofaríngea.

Foram comuns os relatos de cãibra, incomuns os de *rash* e muito raramente observou-se artralgia, hiperglicemia, reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas como edema e angioedema), broncoespasmo e choque anafilático.

propionato de fluticasona

Em alguns pacientes podem ocorrer rouquidão e candidíase na boca e na garganta. O desconforto ocasionado pode ser prevenido fazendo-se a lavagem da boca com água, após o uso de **Seretide**[®]. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapia antifúngica tópica, sem que haja necessidade de descontinuar o uso de **Seretide**[®].

Houve relatos pouco freqüentes de reações de hipersensibilidade cutânea. Ocorreram ainda raros relatos de reações de hipersensibilidade, que se manifestaram como angioedema (principalmente edema facial e edema orofaríngeo) e sintomas respiratórios (dispnéia e/ou broncoespasmo); observaram-se muito raramente reações anafiláticas.

Possíveis efeitos sistêmicos incluem síndrome de Cushing, manifestações da síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata e glaucoma (ver *Precauções e Advertências*).

Houve relatos muito raros de hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono e alterações de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças).

Estudos clínicos com salmeterol e propionato de fluticasona em associação

Foram incomuns os relatos de contusão.

As seguintes reações adversas foram relatadas nos ensaios clínicos: rouquidão/disfonia, irritação na garganta, dor de cabeça, candidíase na boca e na garganta, palpitações e pneumonia (em pacientes com DPOC).

salmeterol propionato de fluticasona pós-comercialização

Houve relatos pouco freqüentes de reações cutâneas de hipersensibilidade. Ocorreram ainda raros relatos de reações de hipersensibilidade, que se manifestaram como angioedema (principalmente edema facial e edema orofaríngeo) e sintomas respiratórios (dispnéia e/ou broncoespasmo); observaram-se muito raramente reações anafiláticas.

Houve relatos muito raros de hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono e alterações de comportamento, que incluem hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças).

POSOLOGIA

Seretide[®] só deve ser administrado por via inalatória.

Os pacientes devem ser alertados sobre a natureza profilática da terapia com **Seretide**[®] e sobre o fato de que ele deve ser utilizado regularmente, mesmo quando estejam assintomáticos. Os pacientes devem ser reavaliados regularmente pelo médico, a fim de manter a concentração de **Seretide**[®] administrada na faixa ótima e de que ela só seja alterada sob supervisão médica.

Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias

A dose deve ser ajustada à mínima efetiva até que se mantenha o controle dos sintomas. Quando o controle dos sintomas for mantido com **Seretide**[®] duas vezes ao dia, a redução para a dose efetiva mais baixa pode ser feita com **Seretide**[®] uma vez ao dia.

Os pacientes devem ser orientados quanto ao fato de que a dose prescrita é a ideal para seu tratamento e que só deve ser modificada pelo médico.

A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente no **Seretide**[®], dependerá da gravidade da doença.

Se um paciente for inadequadamente controlado com a monoterapia com corticosteróides inalatórios, a substituição por **Seretide**[®] em uma dose de corticosteróide terapeuticamente equivalente pode resultar em melhora do controle da asma. Para pacientes nos quais o controle da asma é aceitável com a monoterapia com corticosteróides inalatórios, a substituição por **Seretide**[®] pode permitir a redução da dose de corticosteróide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

Duas inalações de **Seretide**[®] 25 mcg/50 mcg duas vezes ao dia, ou
Duas inalações de **Seretide**[®] 25 mcg/125 mcg duas vezes ao dia, ou
Duas inalações de **Seretide**[®] 25 mcg/250 mcg duas vezes ao dia.

Adultos a partir de 18 anos

A duplicação da dose de **Seretide**[®], em qualquer das concentrações, em adultos, por até 14 dias, tem segurança e tolerabilidade comparáveis às observadas com a dose usual e pode ser considerada quando os pacientes necessitam de tratamento adicional de curta duração (até 14 dias) com corticosteróides inalatórios, conforme descrito nas instruções para o tratamento da asma.

Crianças a partir de 4 anos

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

Não existem dados disponíveis para o uso de **Seretide**[®] em crianças menores de 4 anos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de duas inalações (**Seretide**[®] 25 mcg/125 mcg ou **Seretide**[®] 25 mcg/250 mcg) duas vezes ao dia. Na dose 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, disponível na apresentação Diskus, foi demonstrada redução da mortalidade resultante de todas as causas.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajustar a dose em pacientes idosos ou naqueles com disfunção renal ou hepática.

SUPERDOSAGEM

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

Os sinais e sintomas esperados da superdosagem de salmeterol são aqueles típicos de estimulação excessiva β_2 -adrenérgica: tremor, dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalcemia. Os antídotos preferenciais são os β -bloqueadores cardioseletivos, que devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo. Se a terapia com **Seretide®** tiver de ser interrompida devido a superdosagem do componente β -agonista, deve ser considerada a manutenção do tratamento com corticosteróides.

A inalação aguda de propionato de fluticasona em doses muito acima das aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso normalmente não exige medidas de emergência, porque a função adrenal normal geralmente é recuperada em alguns dias.

Se doses mais altas do que as aprovadas de **Seretide®** continuarem a ser administradas durante períodos prolongados, é possível que ocorra uma significativa supressão adrenocortical. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas do que as aprovadas para 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 são exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida da dose inalada do componente propionato de fluticasona.

Não é recomendado que os pacientes recebam doses de **Seretide®** mais altas do que as aprovadas. É importante reavaliar o tratamento regularmente e ajustar a dose para a mais baixa aprovada na qual o controle eficaz da doença seja mantido (ver *Posologia*).

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production – Evreux – França
Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira
MS: 1.0107.0230
Farm. Resp.: Milton de Oliveira
CRF-RJ Nº 5522



BL_seret_spr_GDS24_IPI12_v3