Seretide® Diskus

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 inalação, 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 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg com 28 ou 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg com 60 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

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

Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg
salmeterol ..... 50 mcg (equivalente a 72,5 mcg de xinafoato 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 corticoides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides 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

Asma

Estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART)
Um estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART) com duração de 28 semanas realizado nos Estados Unidos avaliou a segurança do salmeterol em comparação com placebo, ambos adicionados à terapia usual em adultos e adolescentes. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no objetivo primário do número combinado de mortes relacionadas à problemas respiratórios e experiências com risco de morte relacionadas à problemas respiratórios, o estudo apresentou aumento significativo no número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes tratados com placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante com corticoides inalatórios.

Segurança e eficácia de Seretide® *versus* propionato de fluticasona em monoterapia na asma
Dois estudos multicêntricos com duração de 26 semanas foram conduzidos a fim de comparar a segurança e eficácia do uso de **Seretide®** *versus* propionato de fluticasona em monoterapia. Um dos estudos foi realizado em adultos e adolescentes (AUSTRI) e o outro em crianças com idade entre 4 e 11 anos de idade (VESTRI). Em ambos, os pacientes apresentavam asma persistente moderada à grave com histórico de

hospitalização ou exacerbação no ano anterior. O objetivo primário de ambos os estudos era avaliar a não inferioridade da combinação de um β_2-agonista de longa duração e um corticoide inalatório (**Seretide®**) em relação ao tratamento com monoterapia (propionato de fluticasona), para o risco de eventos graves relacionados à asma (hospitalização em decorrência da asma, intubação orotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia era avaliar se **Seretide®** seria superior ao corticoide inalatório em monoterapia, em relação à exacerbação grave da asma (definida por deterioração da asma exigindo o uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias, internação do paciente ou visita à emergência em decorrência da asma que requer tratamento com corticoide sistêmico).
Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram randomizados e receberam tratamento nos estudos AUSTRI e VESTRI, respectivamente. Para o objetivo primário de segurança, a não-inferioridade foi atingida em ambos os estudos (ver tabela abaixo).

Evento grave relacionado à asma em estudos (AUSTRI e VESTRI) de 26 semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	**Seretide®** (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Desfecho composto (Hospitalização causada por asma, intubação orotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	1,029 (0,638 - 1,662)[a]		1,285 (0,726 - 2,272)[b]	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização causada por asma	34	33	27	21
Intubação orotraqueal	0	2	0	0

[a] Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,0, conclui-se não inferioridade.
[b] Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,675, conclui-se não inferioridade.

Para o desfecho secundário, foi observada redução no tempo para a primeira exacerbação da asma em ambos os estudos, comparando **Seretide®** ao propionato de fluticasona, porém somente o estudo AUSTRI apresentou significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Seretide® (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	**Seretide®** (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Número de indivíduos com exacerbação da asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Seretide® / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Estudo clínico de 12 meses
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 corticoide 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 corticoide 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 corticoide inalatório em monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com **Seretide®** em comparação ao corticoide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticoide 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 corticoide 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: até dois 2 dias com sintomas de pontuação maior do que 1 (escala de sintoma 1 definido como "sintomas de um curto período de tempo durante o dia") e uso de β_2-agonista de curta duração por até 2 dias ou até 4 vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos 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 corticoide 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 VEF_1 após o uso de β_2-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 VEF_1 após o uso de β_2-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 corticoides 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 corticoides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticoides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevida 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 *p*	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor *p*	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor *p* 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, VEF_1 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 VEF_1 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.

Medicamentos contendo propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Um estudo epidemiológico retrospectivo observacional de coorte utilizando registros eletrônicos de saúde do Reino Unido foi utilizado para avaliar o risco de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona por via inalatória no primeiro trimestre e propionato de fluticasona + salmeterol em relação ao corticoide inalatório sem propionato de fluticasona. Nenhum comparador placebo foi incluído neste estudo.

Dentro do grupo de asma de 5362 grávidas expostas a corticoides inalatórios no primeiro trimestre, foram encontrados 131 MFCs; 1612 (30%) foram expostas ao propionato de fluticasona ou salmeterol + propionato de fluticasona, das quais foram encontrados 42 MFCs diagnosticados. A *odds ratio* ajustada para MFCs diagnosticadas por um ano foi 1,1 (95% IC: 0,5 – 2.3) para mulheres com asma moderada expostas ao propionato de fluticasona *versus* mulheres expostas a corticoides inalatórios sem propionato de fluticasona e 1,2 (95% IC: 0,7 – 2,0) para mulheres com asma importante a grave. Não foi encontrada diferença no risco de MFCs após a exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona isolado *versus* xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona. Riscos absolutos de MFMs ao longo de todos os estratos de gravidade variaram de 2,0 a 2,9 a cada 100 grávidas expostas ao propionato de fluticasona o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 grávidas não expostas às terapias de asma na *General Practice Research Database*. (2,8 eventos de MFCs a cada 100 grávidas).

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 corticoides 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 corticoides.

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 corticoides 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 sadios, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetoconazol, 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 cetoconazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver 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 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/cetoconazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver 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 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® Diskus®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.
Seretide® Diskus® é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/dose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Seretide® Diskus® não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de rápida e 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 corticoide. 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 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 corticoides, **Seretide® Diskus®** deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

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 corticoides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticoides do que com os orais (ver 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, glaucoma e coriorretinopatia central serosa. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticoides 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 corticoides (ver Superdose).

Recomenda-se a avaliação regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticoides inalatórios.

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 corticoides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com histórico 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 corticoide, 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 Interações Medicamentosas).

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 Interações Medicamentosas e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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 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 a 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 corticoides.

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
Não há dados sobre a fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos do propionato de fluticasona ou xinafoato de salmeterol sobre a fertilidade em homens ou mulheres.

Há dados limitados em mulheres grávidas. A administração durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os resultados de um estudo epidemiológico retrospectivo não identificaram um risco maior de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona quando comparado a outros corticoides inalatórios, durante o primeiro trimestre de gravidez (ver Resultados de Eficácia).

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.

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.
A administração durante a lactação só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para a criança.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar doping.

Seretide® Diskus® contém lactose em sua formulação, que contém proteína do leite.

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 resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, 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 corticoide.

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 Advertências e Precauções e o item Propriedades Farmacocinéticas emCaracterísticas Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). 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.
Após aberto, o produto deve ser utilizado em até 2 meses.
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

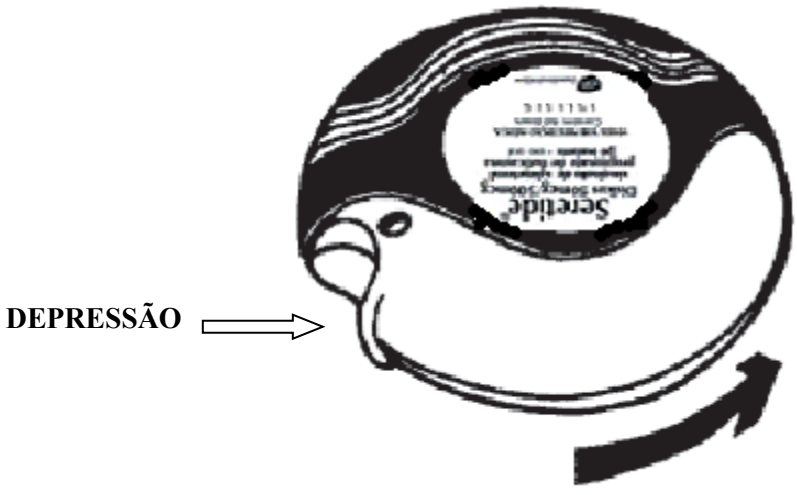
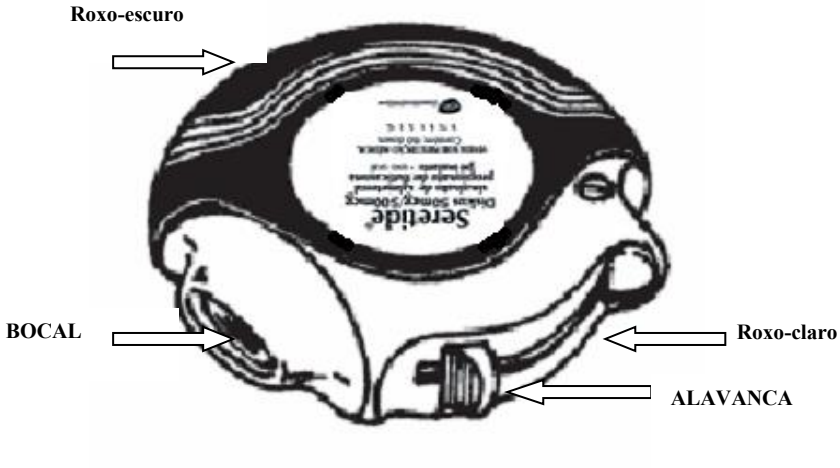
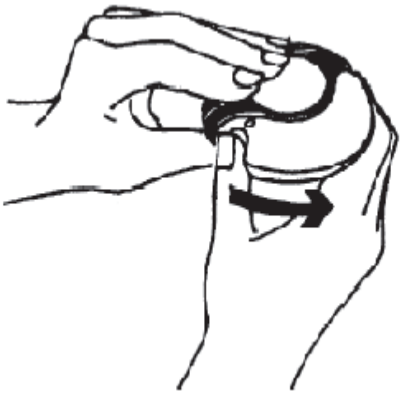


Figura 1B – Aparelho aberto



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

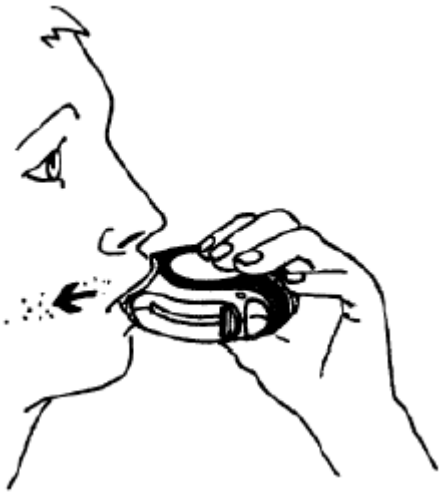


2. Segure o Diskus® com o bocal de frente para você. Pressione a alavanca identificada na Figura 1B, até o fim (você ouvirá outro clique), na direção indicada pela Figura 2. O Diskus® está pronto para ser usado. Toda vez que essa alavanca for pressionada, uma nova dose será liberada para aspiração e 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®

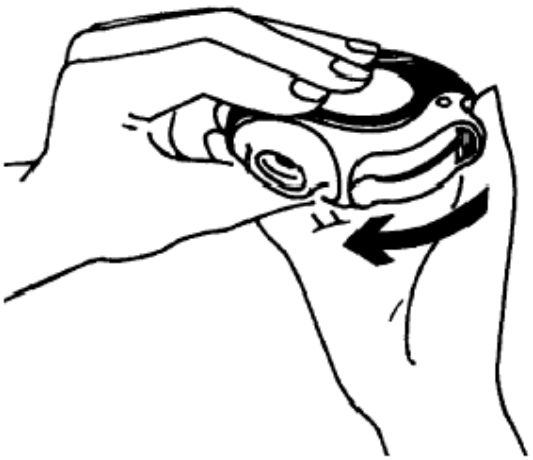


5. Retire o Diskus® da boca e prenda a respiração por 10 segundos ou pelo tempo que lhe for confortável. Solte o ar lentamente.

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:
a) Após a utilização, lavar a boca com água e não engolir;
b) caso haja indicação de duas inalações consecutivas, feche o Diskus® e repita os passos 1 a 7;
c) 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 corticoides inalatórios, a substituição por **Seretide® Diskus®** em dose de corticoide terapeuticamente equivalente pode resultar em melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por **Seretide® Diskus®** 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
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 (>1/10), comuns (>1/100 a ≤1/10), incomuns (>1/1000 a ≤1/100), raras >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 (> 1/10): cefaleia (ver Advertências e Precauções).

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

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

Reações raras (>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 extrassístoles, candidíase no esôfago.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0230

Produzido por:
GlaxoSmithKline LLC
1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2237_Seretide_Diskus_po_inal_GDS37_IPI22

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/10/2025

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR GSK
0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco

Seretide® Diskus®

Modelo de texto de bula – Paciente

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 inalação, 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 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg com 28 ou 60 doses
Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg com 60 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

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

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Seretide® Diskus® está indicado (para adultos e crianças) no tratamento da asma (doença obstrutiva reversível do trato respiratório), e no tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), inclusive bronquite crônica e enfisema.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Seretide® Diskus® atua, nas doenças dos brônquios, como dilatador de longa duração e como anti-inflamatório. Seus efeitos duram aproximadamente 12 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Seretide® Diskus®** é contraindicado para pacientes com alergia conhecida a qualquer componente da fórmula e em pacientes com alergia grave à proteína do leite.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à proteína do leite.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/dose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você responder SIM a qualquer uma das perguntas seguintes, converse com seu médico antes de usar **Seretide® Diskus®**.

- Você está grávida ou há probabilidade de engravidar em breve?
- Você está amamentando?
- Já lhe disseram que você tem alergia a **Seretide® Diskus®**, ao xinafoato de salmeterol ou ao propionato de fluticasona?
- Já lhe disseram que você tem alergia à lactose ou ao leite?
- Você já teve placas esbranquiçadas na boca, parte interna das bochechas, língua ou garganta?
- Você recebe ou já recebeu tratamento para tuberculose?
- Você está fazendo tratamento para alguma doença da tireoide?
- Você está fazendo tratamento para pressão alta ou para algum problema cardíaco?
- Você está tomando um medicamento chamado cetoconazol, usado para tratar infecções causadas por fungos?
- Você tem histórico de diabetes (aumento de açúcar no sangue) ou é diabético?
- Você possui níveis baixos de potássio no sangue?

Seretide® Diskus® contém lactose em sua formulação, que contém proteína do leite.

Não use **Seretide® Diskus®** para obter alívio de um ataque súbito de falta de ar ou respiração ofegante. Seu médico deverá orientá-lo sobre como proceder nessas situações.

Se você sentir falta de ar ou respiração ofegante com mais frequência que o normal, fale com o seu médico.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

É muito importante usar **Seretide® Diskus®** regularmente todos os dias. Não interrompa o tratamento ou mude sua dose sem orientação médica.

O médico deverá monitorar regularmente a altura de crianças que estejam em tratamento de longa duração com medicamentos como **Seretide® Diskus®**.

Se sua visão ficar embaçada, se você apresentar dificuldade para enxergar ou qualquer outra alteração visual, informe seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas
Atualmente não há dados disponíveis que sugiram influência de **Seretide® Diskus®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Seretide® Diskus® contém xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, incluídos na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (vide seção 6. Como devo usar este medicamento?).

Este medicamento pode causar doping.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas
Em alguns casos, pode não ser indicado o uso de **Seretide® Diskus®** com outros medicamentos (como alguns utilizados para tratamento da AIDS).

Você não deve tomar **Seretide® Diskus®** se estiver usando um medicamento chamado ritonavir sem antes consultar seu médico.

Não deixe de avisar seu médico sobre os outros medicamentos que está tomando, inclusive aqueles que você comprou por conta própria.

Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).

Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.

Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento
Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteja-o da umidade. O dispositivo Diskus® é lacrado em um invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando você usar o medicamento pela primeira vez. Uma vez aberto, o invólucro laminado deve ser descartado. Após aberto, o produto deve ser utilizado em até 2 meses.

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar
ATENÇÃO
1) O dispositivo Diskus® não emite spray nem jato de ar.
2) O dispositivo Diskus® funciona por aspiração (quando você puxa o ar). O pó pode não ter gosto, por isso você talvez não sinta que usou o medicamento.

3) O dispositivo Diskus® é lacrado em um invólucro laminado metálico. Esse invólucro fornece proteção contra a umidade e deve ser aberto apenas quando você estiver pronto para usá-lo 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

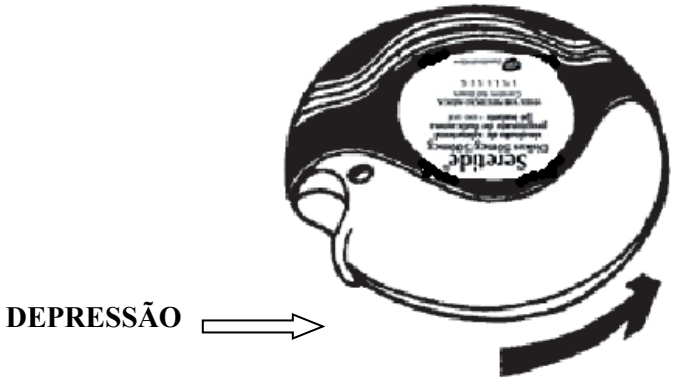
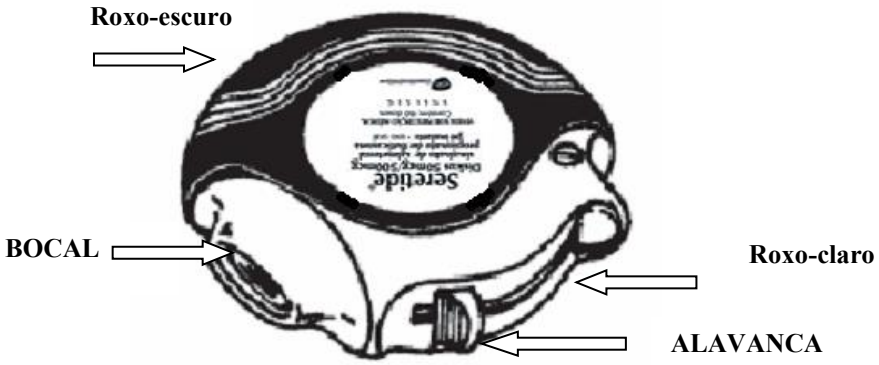
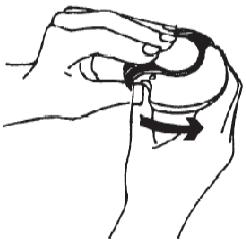


Figura 1B – Aparelho aberto



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

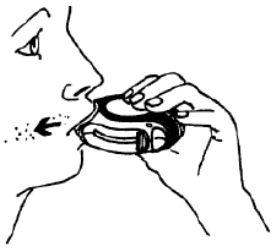


2. Segure o Diskus® com o bocal de frente para você. Pressione a alavanca identificada na Figura 1B, até o fim (você ouvirá outro clique), na direção indicada pela Figura 2. O Diskus® está pronto para ser usado. Toda vez que essa alavanca for pressionada, uma nova dose será liberada para aspiração e 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®

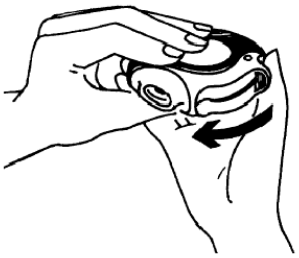


5. Retire o Diskus® da boca e prenda a respiração por 10 segundos ou pelo tempo que lhe for confortável. Solte o ar lentamente.

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:
a) após a utilização, lavar a boca com água e não engolir.
b) caso haja indicação de duas inalações consecutivas, feche o Diskus® e repita os passos 1 a 7;
c) 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 (não solte o ar) dentro do dispositivo Diskus®;
- Não empurre a alavanca desnecessariamente para não desperdiçar novas doses.

Seretide® Diskus® só deve ser administrado por via inalatória oral.
NÃO utilize este medicamento para tratar um ataque repentino de falta de ar, porque não vai ajudá-lo. Você vai precisar de um tipo diferente de medicamento, que não deve ser confundido com **Seretide® Diskus®**.
É recomendável que você tenha sempre à mão seu medicamento de resgate de ação rápida.
É muito importante usar **Seretide® Diskus®** regularmente. Não interrompa o tratamento mesmo que você esteja melhor, a menos que seu médico recomende.
Não mude a dose do medicamento, a menos que o médico recomende.
Se você sentir falta de ar, ficar ofegante ou sua respiração estiver mais agitada que o normal, avise seu médico.

Posologia

Doses recomendadas

Asma Adultos e adolescentes a partir de 12 anos
Uma dose de **Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg, Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg** ou **Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos
Uma dose de **Seretide® Diskus® 50 mcg/100 mcg** duas vezes ao dia.
Não há dados disponíveis sobre o uso de **Seretide®** em crianças menores de 4 anos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Adultos
Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de uma inalação de **Seretide® Diskus® 50 mcg/250 mcg** ou **Seretide® Diskus® 50 mcg/500 mcg** duas vezes ao dia.

Grupos especiais de pacientes
Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para aqueles 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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça alguma dose, basta tomar a dose seguinte no horário devido.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 (> 1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras (>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 (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- dor de cabeça

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- candidíase na boca e na garganta (uma infecção causada por fungos, popularmente conhecida como "sapinho");
- pneumonia (em pacientes com DPOC);
- disfonia (rouquidão);
- câimbras musculares;
- artralgia (dor nas articulações).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- reações alérgicas na pele;
- dispneia (falta de ar);
- catarata (lesão ocular que torna opaco o cristalino);
- hiperglicemia (elevado nível de glicose no sangue);
- ansiedade;
- distúrbios do sono;
- tremores;
- palpitações;
- taquicardia (aumento dos batimentos do coração);
- fibrilação atrial (tipo de alteração no ritmo cardíaco);
- irritação na garganta;
- contusões.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- reações anafiláticas (reação alérgica sistêmica);
- glaucoma (pressão intraocular elevada);
- mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças);
- arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístole;
- candidíase no esôfago (uma infecção causada por fungos).

Dados pós-comercialização

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- reações de hipersensibilidade que se manifestaram como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo (estreitamento da luz do brônquio pulmonar);

- possíveis efeitos sistêmicos incluindo síndrome de Cushing e suas manifestações (obesidade acima da cintura, com braços e pernas finos, rosto redondo, vermelho e cheio), supressão adrenal (redução da atividade das glândulas supra-renais), retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea;
- broncoespasmo paradoxal.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar acidentalmente uma dose maior que a recomendada de **Seretide® Diskus®**, seu coração poderá bater mais rápido que o normal e você talvez sinta fraqueza.

Outros sintomas possíveis são dor de cabeça, fraqueza muscular e dores nas articulações.
Informe seu médico, o mais depressa possível, se você tomar acidentalmente uma dose maior do que a indicada para seu caso.

Não há um tratamento específico para uma superdose de **Seretide® Diskus®**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0230

Produzido por:
GlaxoSmithKline LLC
1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2237_Seretide_Diskus_po_inal_GDS37_IPI22

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/10/2025

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR GSK
0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco