

SERETIDE Inalador

Salmeterol/propionato de fluticasona

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada actuação de *SERETIDE* contém:

Xinafoato de salmeterol equivalente a 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona.

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações

ASMA (Doença Obstrutiva Reversível das Vias Respiratórias)

SERETIDE é indicado para o tratamento regular da asma (Doença Obstrutiva Reversível das Vias Respiratórias).

Tal pode incluir:

Doentes a realizar terapêutica de manutenção com agonistas beta de longa duração de acção e com corticosteroides inalados.

Doentes que permaneçam sintomáticos durante a terapêutica com corticosteroides inalados.

Doentes em terapêutica regular com broncodilatadores que necessitem de corticosteroides inalados.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

SERETIDE é indicado para o tratamento regular da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), incluindo a bronquite crónica e enfisema e demonstrou reduzir a mortalidade devido a todas as causas.

Posologia e Administração

SERETIDE Inalador destina-se apenas à utilização por inalação.

Os doentes devem ser informados de que *SERETIDE* Inalador deve ser utilizado regularmente para um benefício ótimo, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser reavaliados regularmente por um médico, de modo a que a dosagem de *SERETIDE* que estão a receber permaneça ótima e só seja alterada por indicação do médico.

ASMA (Doença Obstrutiva Reversível das Vias Respiratórias)

A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual se consegue manter um controlo eficaz dos sintomas. Quando o controlo dos sintomas for mantido com *SERETIDE* duas vezes por dia, a titulação para a dose eficaz mais baixa poderá incluir *SERETIDE* administrado uma vez por dia.

Os doentes devem receber a dosagem de *SERETIDE* que contenha a dose de propionato de fluticasona adequada à gravidade da sua doença.

Se o doente não estiver devidamente controlado com a terapêutica com um corticosteroide inalado isoladamente, a substituição por *SERETIDE* numa dose terapêuticamente equivalente ao corticosteroide pode resultar numa melhoria do controlo da asma. No caso de doentes cujo controlo da asma é aceitável com a terapêutica com o corticosteroide inalado isoladamente, a substituição por *SERETIDE* pode permitir uma redução da dose do corticosteroide mantendo ainda assim o controlo da asma. Para mais informações, consultar a secção 'Farmacodinâmica'.

Doses recomendadas:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e de 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

ou

Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e de 125 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

ou

Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e de 250 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

Crianças com idade igual ou superior a 4 anos:

Duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e de 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de *SERETIDE* em crianças com idade inferior a 4 anos.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Em doentes adultos, a dose recomendada é de duas inalações de 25/125 microgramas a 25/250 microgramas de salmeterol/propionato de fluticasona duas vezes por dia. *SERETIDE* Diskus demonstrou reduzir a mortalidade devido a todas as causas com uma dose de 50/500 microgramas duas vezes por dia (*ver Estudos clínicos*).

Grupos especiais de doentes:

Não é necessário ajustar a dose em doentes idosos ou em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Contraindicações

SERETIDE é contraindicado em doentes com antecedentes de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes.

Advertências e Precauções

SERETIDE Inalador não deve ser utilizado para o alívio de sintomas agudos para os quais é necessário um broncodilatador de ação rápida e curta duração (por ex. salbutamol). Os doentes devem ser aconselhados a terem a sua medicação de alívio disponível a todo o momento.

O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para aliviar os sintomas indica uma deterioração do controlo, pelo que os doentes deverão ser reavaliados.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma constitui um potencial risco de vida e o doente deve ser observado por um médico. Deve considerar-se aumentar a terapêutica com corticosteroides. Além disso, quando a posologia atual de *SERETIDE* não consegue proporcionar um controlo adequado da asma, o doente deve ser visto por um médico.

O tratamento com *SERETIDE* não deve ser interrompido abruptamente em doentes com asma devido ao risco de exacerbação, devendo a terapêutica ser gradualmente reduzida sob supervisão do médico. Em doentes com DPOC, a cessação da terapêutica pode estar associada à descompensação sintomática e deve ser supervisionada por um médico.

Verificou-se um aumento da notificação de pneumonia em estudos com doentes com DPOC que estavam a receber *SERETIDE* (*ver Reações Adversas*). Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, visto que as características clínicas da pneumonia e da exacerbação se sobrepõem com frequência.

Assim como com todos os medicamentos inalados que contêm corticosteroides, *SERETIDE* deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente.

SERETIDE deve ser administrado com precaução em doentes com tirotoxicose.

Ocasionalmente, podem verificar-se efeitos cardiovasculares, tais como elevações da tensão arterial sistólica e da frequência cardíaca com todos os fármacos simpaticomiméticos, sobretudo com doses superiores às doses terapêuticas. Por conseguinte, *SERETIDE* deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

Pode ocorrer uma diminuição transitória do potássio sérico com todos os fármacos simpaticomiméticos nas doses terapêuticas mais elevadas. Por conseguinte, *SERETIDE* deve ser utilizado com precaução em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, sobretudo com doses elevadas prescritas durante períodos prolongados; estes efeitos têm muito menos probabilidade de ocorrerem do que com corticosteroides orais (*ver Sobredosagem*). Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, características Cushingóides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas glaucoma e coriorretinopatia serosa central.

Por conseguinte, é importante que, nos doentes com asma, a dose de corticosteroide inalado seja titulada para a dose mais baixa com a qual se consegue manter um controlo eficaz.

A possibilidade de depressão da resposta suprarrenal deve ser sempre tida em mente em situações de emergência e eletivas com probabilidade de produzir stress e deve considerar-se um tratamento apropriado com corticosteroides (*ver Sobredosagem*).

Recomenda-se que a altura das crianças que estejam a receber tratamento prolongado com corticosteroides inalados seja regularmente monitorizada.

Dada a possibilidade de depressão da resposta suprarrenal, os doentes que passam da terapêutica com esteroides orais para a terapêutica com propionato de fluticasona inalado devem ser tratados com um cuidado especial e a sua função suprarrenal deve ser monitorizada com regularidade.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalado, a descontinuação da terapêutica sistémica deve ser gradual e os doentes devem ser encorajados a trazerem consigo um cartão de advertência para esteroides que indique a possível necessidade de terapêutica adicional em momentos de stress.

Foram notificados casos muito raros de aumentos dos níveis de glicose sérica (*ver Reações Adversas*) e isto deve ser tido em consideração ao prescrever-se o medicamento a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Durante a utilização pós-comercialização, foram notificados casos de interações medicamentosas clinicamente significativas em doentes a receberem propionato de fluticasona e ritonavir, tendo resultado em efeitos corticosteroides sistémicos que incluíram síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. Por conseguinte, a utilização concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitada, a menos que o

benefício potencial para o doente supere o risco de efeitos secundários corticosteroides sistémicos (*ver Interações*).

Num estudo de interações medicamentosas observou-se que a utilização concomitante de cetoconazol sistémico aumenta a exposição ao *SEREVENT*. Isso pode conduzir ao prolongamento do intervalo QTc. Deve ter-se cuidado ao coadministrarem-se inibidores potentes do CYP3A4 (por ex. cetoconazol) com *SEREVENT*. (*ver Interações e Farmacocinética*).

Assim como com outras terapêuticas inalatórias, pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. O broncospasmo deve ser imediatamente tratado com um broncodilatador inalado de ação rápida e curta duração. O Salmeterol-FP Diskus ou Inalador deve ser imediatamente suspenso, o doente deve ser avaliado e deve instituir-se uma terapêutica alternativa, se necessário. (*ver Reações Adversas*)

Foram notificados efeitos secundários farmacológicos do tratamento com agonistas beta2, tais como tremor, palpitações subjetivas e cefaleias, mas estes tendem a ser transitórios e diminuem com a terapêutica regular. (*ver Reações Adversas*)

Interações

Os beta-bloqueadores não-seletivos e seletivos devem ser evitados, a menos que existam razões fortes para a sua utilização.

Em circunstâncias normais, obtêm-se baixas concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona após a administração por inalação devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e à elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo P450 3A4 no intestino e no fígado. Assim sendo, é improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Um estudo de interações medicamentosas com indivíduos saudáveis demonstrou que o ritonavir (um inibidor altamente potente do citocromo P450 3A4) pode aumentar grandemente as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, resultando em concentrações séricas de cortisol acentuadamente reduzidas. Durante a utilização póscomercialização, foram notificadas interações medicamentosas clinicamente significativas em doentes que estavam a receber propionato de fluticasona por via intranasal ou inalado e ritonavir, tendo resultado em efeitos corticosteroides sistémicos incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. Por conseguinte, a utilização concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitada, a menos que o benefício potencial para o doente supere o risco de efeitos secundários corticosteroides sistémicos.

Estudos demonstraram que outros inibidores do citocromo P450 3A4 produzem aumentos desprezáveis (eritromicina) e menores (cetoconazol) na exposição sistémica ao propionato de fluticasona sem reduções notáveis das concentrações séricas de cortisol. Mesmo assim, aconselha-se precaução ao coadministrarem-se inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (por ex. cetoconazol), pois existe o potencial para um aumento na exposição sistémica ao propionato de fluticasona.

A coadministração de cetozonazol e de *SEREVENT* resultou num aumento significativo da exposição ao salmeterol no plasma (1,4 vezes a C_{max} e 15 vezes a AUC) e isto pode provocar um prolongamento do intervalo QTc. (ver *Advertências e Precauções, e Farmacocinética*)

Gravidez e Aleitamento

Não existem dados sobre a fertilidade em humanos. Nos estudos em animais o salmeterol e o propionato de fluticasona não mostraram efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

Os dados em mulheres grávidas são limitados. A administração de fármacos durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer risco possível para o feto ou para a criança.

Resultados de um estudo epidemiológico retrospectivo não revelaram risco aumentado de malformações congénicas major (MCM), durante o primeiro trimestre de gravidez após exposição ao propionato de fluticasona em comparação com outros corticosteroides inalados (ver *Farmacodinâmica*).

Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais, quer com um único fármaco ou em associação, revelaram os efeitos fetais esperados com níveis de exposição sistémica excessivos de um agonista potente do adrenoreceptor beta-2 e de um glucocorticosteroide. A extensa experiência clínica com fármacos destas classes não revelou evidências de que os efeitos sejam relevantes nas doses terapêuticas. .

As concentrações de salmeterol e de propionato de fluticasona no plasma após doses terapêuticas inaladas são muito baixas e, portanto, é provável que as concentrações no leite materno humano sejam correspondentemente baixas. Isto é sustentado por estudos com animais lactantes, nos quais foram medidas baixas concentrações do fármaco no leite. Não existem dados disponíveis para o leite materno humano.

A administração durante a amamentação deve apenas ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer risco possível para a criança.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas

Não existem estudos específicos sobre o efeito do *SERETIDE* nas atividades referidas acima, mas a farmacologia de ambos os fármacos não indica qualquer efeito.

Reações Adversas

Todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, estão listadas abaixo. Não existem reações adversas adicionais atribuídas ao produto de associação quando comparado com os perfis de acontecimentos adversos dos componentes individuais.

Os acontecimentos adversos estão listados abaixo por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$) e muito raros ($<1/10.000$). A maioria das frequências foi determinada a partir de dados

agrupados de ensaios clínicos de 23 estudos de asma e 7 de DPOC. Nem todos os acontecimentos foram relatados nos ensaios clínicos. No que se refere a estes acontecimentos, a frequência foi calculada com base em dados espontâneos.

Dados de ensaios clínicos

Infeções e infestações

Frequentes: Candidíase da boca e garganta, pneumonia (em doentes com DPOC).

Raros: Candidíase esofágica

Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade:

Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia.

Raros: Reações anafiláticas

Doenças endócrinas

Os efeitos sistémicos possíveis incluem (*ver Advertências e Precauções*):

Pouco frequentes: Cataratas

Raros: Glaucoma

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Hiperglicemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: Ansiedade, perturbações do sono.

Raros: Alterações comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças).

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias (*ver Advertências e Precauções*).

Pouco frequentes: Tremor (*ver Advertências e Precauções*).

Cardiopatias

Pouco frequentes: Palpitações (*ver Advertências e Precauções*), taquicardia, fibrilhação auricular.

Raros: Arritmias cardíacas incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Rouquidão/disfonia.

Pouco frequentes: Irritação da garganta.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Contusões.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Cãibras musculares, artralgia.

Dados pós-comercialização

Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade manifestando-se como:

Raros: Angiedema (sobretudo edema facial e orofaríngeo) e broncospasmo.

Doenças endócrinas

Os efeitos sistêmicos possíveis incluem (*ver Advertências e Precauções*):

Raros: Síndrome de Cushing, características Cushingóides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: Broncospasmo paradoxal (*ver Advertências e Precauções*)

Sobredosagem

As informações disponíveis sobre sobredosagem com *SERETIDE*, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo:

Os sintomas e sinais esperados de uma sobredosagem com salmeterol são típicos da estimulação beta-2 adrenérgica excessiva, incluindo tremor, cefaleias, taquicardia, aumentos da tensão arterial sistólica e hipocaliemia. Não existe um tratamento específico para a sobredosagem com salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer sobredosagem, os doentes devem ser tratados com medidas de suporte e monitorização adequada, conforme necessário. A inalação aguda de doses excessivas de propionato de fluticasona, além do aprovado, pode conduzir à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal. Normalmente, isto não exige uma ação de emergência, pois a função suprarrenal normal é tipicamente recuperada em poucos dias.

Se forem utilizadas doses de *SERETIDE* superiores ao aprovado durante períodos prolongados, é possível haver uma supressão suprarrenal significativa. Foram notificados casos muito raros de crises suprarrenais agudas, ocorrendo sobretudo em crianças

expostas a doses superiores ao aprovado durante períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas incluíram hipoglicemia associada a uma diminuição do estado de consciência e/ou convulsões. As situações que poderiam potencialmente desencadear uma crise suprarrenal aguda incluem exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida da posologia do componente propionato de fluticasona inalado.

Não é recomendado que os doentes recebam doses de *SERETIDE* superiores ao aprovado. É importante rever a terapêutica regularmente e reduzi-la gradualmente até à dose mais baixa aprovada com a qual possa ser mantido um controlo eficaz da doença (*ver Posologia e administração*).

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Asma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

O ensaio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) foi um estudo de 28 semanas realizado nos EUA que avaliou a segurança de salmeterol em comparação com placebo adicionado à terapêutica habitual em indivíduos adultos e adolescentes. Apesar de não existirem diferenças significativas no endpoint primário do número combinado de mortes relacionadas com problemas respiratórios e as experiências com risco para a vida relacionadas com problemas respiratórios, o estudo demonstrou um aumento significativo de mortes relacionadas com a asma em doentes que receberam salmeterol (13 mortes em 13176 doentes tratados com salmeterol *versus* 3 mortes em 13179 doentes em placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto da utilização de corticosteroides inalados concorrentes.

Segurança e eficácia de salmeterol-PF *versus* PF em monoterapia na asma

Foram realizados dois estudos de 26 semanas multicêntricos para comparar a segurança e eficácia de salmeterol-PF *versus* PF em monoterapia, um em indivíduos adultos e adolescentes (ensaio AUSTRI), e o outro em indivíduos pediátricos com 4-11 anos de idade (ensaio VESTRI). Em ambos os estudos, os indivíduos envolvidos apresentavam asma persistente moderada a grave com historial de hospitalização relacionada com a asma ou exacerbação da asma no ano anterior. O objectivo primário de cada estudo foi determinar se a adição de LABA à terapêutica com CI (salmeterol-PF) era não inferior ao CI (PF) em monoterapia em termos de risco de eventos graves relacionados com a asma (hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal, e morte). O objectivo de eficácia secundário destes estudos foi avaliar se CI/LABA (salmeterol-PF) era superior à monoterapia com CI (PF) em termos de exacerbação grave da asma (definida como a deteriorização da asma que requer a utilização de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou um internamento hospitalar ou visita ao departamento de urgência devido à asma que necessitou de corticosteroides sistémicos).

CONFIDENCIAL

Um total de 11679 e 6208 indivíduos foram aleatorizados e receberam tratamento nos ensaios AUSTRI e VESTRI, respetivamente. Para o endpoint primário de segurança, foi atingida não inferioridade para ambos os ensaios (ver Tabela em baixo).

Eventos graves relacionados com a asma nos ensaios de 26 semanas AUSTRI e VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF em monoterapia (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF em monoterapia (n = 3101)
Endpoint composto (Hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal, ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Taxa de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização relacionada com a asma	34	33	27	21
Intubação endotraqueal	0	2	0	0

^a Se a estimativa do limite superior do IC 95% resultante para o risco relativo fosse inferior a 2,0, então foi concluída não inferioridade.

^a Se a estimativa do limite superior do IC 95% resultante para o risco relativo fosse inferior a 2,675, então foi concluída não inferioridade.

Para o endpoint secundário de eficácia, a redução do tempo para a primeira exacerbação de asma para salmeterol-PF relativa a PF foi demonstrada em ambos os estudos, contudo apenas o AUSTRI apresentou significância estatística:

CONFIDENCIAL

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF em monoterapia (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF em monoterapia (n = 3101)
Número de indivíduos com exacerbação de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Taxa de risco Salmeterol-PF/PF (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Estudo de doze meses

Um estudo de grande dimensão de doze meses (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) com 3416 doentes com asma comparou a eficácia e segurança de *SERETIDE* com um corticosteroide inalado isoladamente na obtenção de níveis pré-definidos de controlo da asma. O tratamento foi intensificado de 12 em 12 semanas até se obter ^{##}‘Controlo total’ ou até se atingir a dose mais elevada do medicamento em estudo. O controlo tinha de ser mantido durante pelo menos 7 das 8 semanas finais do tratamento. O estudo demonstrou que:

- 71% dos doentes tratados com *SERETIDE* atingiram asma [#]‘Bem controlada’ em comparação com 59% dos doentes tratados com o corticosteroide inalado isoladamente.
- 41% dos doentes tratados com *SERETIDE* atingiram ^{##}‘Controlo total’ da asma em comparação com 28% dos doentes tratados com o corticosteroide inalado isoladamente.

Estes efeitos foram observados mais cedo com *SERETIDE* em comparação com o corticosteroide inalado isoladamente e a uma dose inferior de corticosteroide inalado.

O estudo GOAL também demonstrou que:

- A taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com *SERETIDE* em comparação com o tratamento com o corticosteroide inalado isoladamente.
- A obtenção de asma ‘Bem controlada’ e ‘Totalmente controlada’ melhorou a qualidade de vida (QdV). 61% dos doentes referiram uma diminuição mínima ou inexistente da QdV, medida por um questionário específico sobre a qualidade de vida

na asma, após o tratamento com *SERETIDE* em comparação com 8% no início do estudo.

Asma bem controlada; menos de ou igual a 2 dias com pontuação de sintomas superior a 1 (pontuação de sintomas 1 definida como ‘sintomas durante um curto período ao longo do dia’), utilização de SABA em menos de ou igual a 2 dias e menos de ou igual a 4 ocasiões/semana, superior ou igual a 80% do pico de fluxo expiratório matinal previsto, sem despertar durante a noite, sem exacerbações e sem efeitos secundários que obriguem a uma alteração da terapêutica.

Controlo total da asma; sem sintomas, sem utilização de SABA, superior ou igual a 80% do pico de fluxo expiratório matinal previsto, sem despertar durante a noite, sem exacerbações e sem efeitos secundários que obriguem a uma alteração da terapêutica.

Outros dois estudos demonstraram melhorias na função pulmonar, na percentagem de dias sem sintomas e uma redução na utilização da medicação de resgate, com uma dose de corticosteroide inalado 60% mais baixa com *SERETIDE* em comparação com o tratamento com o corticosteroide inalado isoladamente, enquanto que o controlo da inflamação subjacente das vias aéreas, medido por biopsia brônquica e lavagem broncoalveolar, foi mantido.

Estudos adicionais demonstraram que o tratamento com *SERETIDE* melhora significativamente os sintomas da asma, a função pulmonar e reduz a utilização de medicação de resgate em comparação com o tratamento com os componentes individuais isoladamente e com o placebo. Os resultados do estudo GOAL demonstram que as melhorias verificadas com *SERETIDE*, nestes parâmetros de avaliação, mantêm-se durante pelo menos 12 meses.

DPOC

Doentes sintomáticos com DPOC sem restrição até 10% de reversibilidade a um agonista beta-2 de curta duração de ação:

Ensaio clínico controlado por placebo, ao longo de 6 meses, demonstraram que a utilização regular de *SERETIDE* 50/250 e 50/500 microgramas melhora rápida e significativamente a função pulmonar, reduz de modo significativo a falta de ar e a utilização de medicação de alívio. Também se verificaram melhorias significativas do estado de saúde.

Doentes sintomáticos com DPOC que demonstraram menos de 10% de reversibilidade a um agonista beta-2 de curta duração de ação:

Ensaio clínico controlado por placebo, ao longo de 6 e 12 meses, demonstraram que a utilização regular de *SERETIDE* 50/500 microgramas melhora rápida e significativamente a função pulmonar, reduz de modo significativo a falta de ar e a utilização de medicação de alívio. Num período de 12 meses, o risco de exacerbações da DPOC e a necessidade de regimes adicionais de corticosteroides orais foram

significativamente reduzidos. Também se verificaram melhorias significativas do estado de saúde.

SERETIDE 50/500 microgramas foi eficaz na melhoria da função pulmonar e no estado de saúde e na redução do risco de exacerbações da DPOC, tanto em fumadores como em ex-fumadores.

Estudo TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*):

TORCH foi um estudo com a duração de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com *SERETIDE* Diskus 50/500 microgramas duas vezes por dia, salmeterol Diskus 50 microgramas duas vezes por dia, FP Diskus 500 microgramas duas vezes por dia ou placebo sobre a mortalidade devido a todas as causas em doentes com DPOC. Os doentes com DPOC moderada a grave com um valor basal (pré-broncodilatador) de $VEF_1 < 60\%$ do normal previsto foram aleatorizados para a medicação em dupla ocultação. Durante o estudo, permitiu-se aos doentes a terapêutica para a DPOC habitual com a exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e corticosteroides sistêmicos de longo prazo. Foi determinada a sobrevivência aos 3 anos para todos os doentes, independentemente da descontinuação da medicação do estudo. O parâmetro de avaliação primário foi a redução da mortalidade devido a todas as causas ao fim de 3 anos para *SERETIDE* em relação ao placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	<i>SERETIDE</i> 50/500 N = 1533
Mortalidade devida a todas as causas ao fim de 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Taxa de risco vs Placebo (ICs) valor de p	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Taxa de risco <i>SERETIDE</i> 50/500 vs componentes (ICs) valor de p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Valor de p ajustado para 2 análises interinas na comparação da eficácia primária de uma análise log-rank estratificada por estado tabágico

SERETIDE reduziu o risco de morte a qualquer momento durante os 3 anos em 17,5% em comparação com o placebo (taxa de risco 0,825 (IC 95% 0,68; 1,00; p=0,052; todos ajustados para análises interinas). Verificou-se uma redução de 12% do risco de morte a qualquer momento em 3 anos devido a qualquer causa para o salmeterol em comparação com o placebo (p=0,180) e um aumento de 6% para o propionato de fluticasona em comparação com o placebo (p=0,525).

Uma análise de suporte que utilizou o modelo de riscos proporcionais de Cox resultou numa taxa de risco de 0,811 (IC 95% 0,670; 0,982; $p=0,031$) para *SERETIDE* em comparação com o placebo, o que representou uma redução de 19% do risco de morte a qualquer momento em 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (tabagismo, idade, sexo, região, valor basal de VEF₁ e índice de massa corporal). Não houve evidência de que os efeitos do tratamento tivessem variado para estes fatores.

A percentagem de doentes que morreram no prazo de 3 anos devido a causas relacionadas com a DPOC foi de 6,0% para o placebo, 6,1% para o salmeterol, 6,9% para o propionato de fluticasona e 4,7% para *SERETIDE*.

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

A qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo Questionário Respiratório de St George (SGRQ) foi melhorada com todos os tratamentos ativos em comparação com o placebo. A melhoria média ao longo de três anos para *SERETIDE* comparada com o placebo foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), comparada com o salmeterol foi de -2,2 unidades ($p<0,001$) e comparada com o propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades ($p=0,017$).

No período de 3 anos de tratamento, os valores de VEF₁ foram superiores nos indivíduos tratados com *SERETIDE* em relação aos valores dos que foram tratados com placebo (diferença média em 3 anos de 92 ml, IC 95%: 75 a 108 ml; $p<0,001$). *SERETIDE* também foi mais eficaz do que o salmeterol ou o propionato de fluticasona na melhoria do VEF₁ (diferença média de 50 ml, $p<0,001$ para o salmeterol e de 44 ml, $p<0,001$ para o propionato de fluticasona).

A probabilidade estimada em 3 anos de ter uma pneumonia notificada como acontecimento adverso foi de 12,3% para o placebo, 13,3% para o salmeterol, 18,3% para o propionato de fluticasona e 19,6% para *SERETIDE* (taxa de risco para *SERETIDE* em relação ao placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; $p<0,001$). Não houve um aumento das mortes relacionadas com pneumonia; as mortes durante o tratamento que foram atribuídas sobretudo devido a pneumonia foram 7 para placebo, 9 para o salmeterol, 13 para o propionato de fluticasona e 8 para o *SERETIDE*. Não houve diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% propionato de fluticasona e 6,3% *SERETIDE*; taxa de risco para *SERETIDE* em relação ao placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$). A incidência de acontecimentos adversos de afeções oculares, afeções ósseas e afeções do eixo HPA foi baixa e não se observou diferença entre os tratamentos. Não houve evidência de aumento de acontecimentos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

Medicamentos contendo propionato de fluticasona utilizados na asma durante a gravidez

Foi realizado um estudo coorte observacional retrospectivo epidemiológico que utilizou os registos electrónicos de saúde do Reino Unido para avaliar o risco de MCM após exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona inalado em monoterapia e SERETIDE relativo a corticosteroides para inalação (ICS) sem propionato de fluticasona. Não foi incluído placebo comparador neste estudo.

No coorte asma de 5362 gravidezes expostas a corticosteróides para inalação (ICS), foram identificadas 131 MCM; 1612 (30%) foram expostas ao propionato de fluticasona ou SERETIDE dos quais foram identificadas 42 MCM diagnosticadas. A taxa de probabilidade ajustada para as MCM diagnosticadas por 1 ano foi de 1,1 (IC 95%: 0,52,3) para mulheres com asma moderada expostas ao propionato de fluticasona vs expostas a corticosteróides para inalação (ICS) sem propionato de fluticasona e 1,2 (IC 95%: 0,7-2,0) para mulheres com asma considerável a grave. Não foi identificada diferença no risco de MCM após exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona em monoterapia versus SERETIDE. Os riscos absolutos de MCM dentro do estrato asma grave variou de 2,0 a 2,9 por 100 gravidezes com exposição ao propionato de fluticasona o que é comparável com os resultados de um estudo de 15840 gravidezes não expostas a terapêuticas para a asma na *General Practice Research Database* (2,8 MCM por cada 100 gravidezes).

Mecanismo de ação:

SERETIDE contém salmeterol e propionato de fluticasona, os quais têm modos de ação diferentes. O salmeterol protege contra os sintomas, o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne as exacerbações da doença. *SERETIDE* pode proporcionar um regime mais conveniente para os doentes a fazerem terapêutica concomitante com agonistas beta e corticosteroides inalados. Os mecanismos de ação respetivos de ambos os fármacos são discutidos abaixo:

Salmeterol:

O salmeterol é um agonista seletivo do adrenoreceptor beta-2 de longa duração de ação (12 horas) com uma cadeia lateral longa que se liga ao exo-sítio do recetor.

Estas propriedades farmacológicas do salmeterol proporcionam uma proteção mais eficaz contra a broncoconstrição induzida pela histamina e produzem uma maior duração da broncodilatação, durante pelo menos 12 horas, em relação às doses recomendadas dos agonistas beta-2 de curta duração de ação convencionais.

Os testes *in vitro* demonstraram que o salmeterol é um inibidor potente e de longa duração de ação da libertação de mediadores de mastócitos do pulmão humano, tais como histamina, leucotrienos e prostaglandina D₂.

No homem, o salmeterol inibe a resposta de fase precoce e tardia ao alergénio inalado; a última persiste durante mais de 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador já não é evidente. A administração de uma dose única de salmeterol atenua a capacidade de hiperresponsividade brônquica. Estas propriedades indicam que o salmeterol possui uma atividade não broncodilatadora adicional, mas o significado

clínico completo ainda não é claro. Este mecanismo é diferente do efeito anti-inflamatório dos corticosteroides.

Propionato de fluticasona:

O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas tem uma ação anti-inflamatória glucocorticoide potente nos pulmões, que resulta na redução dos sintomas e exacerbações da asma, sem os efeitos adversos observados quando os corticosteroides são administrados sistemicamente.

Normalmente, o débito diário de hormonas adrenocorticais permanece dentro dos limites normais durante o tratamento crónico com propionato de fluticasona inalado, mesmo nas doses mais elevadas recomendadas para crianças e adultos. Após a mudança de outros esteroides inalados, o débito diário melhora gradualmente apesar da utilização intermitente anterior e presente de esteroides orais, demonstrando assim o regresso da função suprarrenal normal com o propionato de fluticasona inalado. A reserva suprarrenal também se mantém normal durante o tratamento crónico, tal como medida por um incremento normal num teste de estimulação. No entanto, qualquer diminuição residual da reserva suprarrenal resultante do tratamento anterior pode persistir durante um tempo considerável e deve ser tomada em consideração (*ver Advertências e Precauções*).

Farmacocinética

Não existem evidências em animais ou em indivíduos humanos de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona por via inalatória afete a farmacocinética de qualquer um dos componentes. Por conseguinte, para fins farmacocinéticos, pode considerar-se cada componente separadamente.

Num estudo cruzado de interação medicamentosa, controlado por placebo, em 15 indivíduos saudáveis, a coadministração de *SEREVENT* (50 mcg inalados duas vezes por dia) e do inibidor do CYP3A4 cetoconazol (400 mg por via oral uma vez por dia), durante 7 dias, resultou num aumento significativo da exposição plasmática ao salmeterol (1,4 vezes a C_{max} e 15 vezes a AUC). Não houve aumento da acumulação de salmeterol com a administração de dose repetida. Foram retirados três indivíduos da coadministração de *SEREVENT* e cetoconazol devido a um prolongamento do intervalo QTc ou a palpitações com taquicardia sinusal. A coadministração de *SEREVENT* e cetoconazol aos 12 indivíduos restantes não resultou num efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou na duração do QTc. (*ver Advertência e Precauções, e Interações*).

Salmeterol:

O salmeterol atua localmente no pulmão, portanto os níveis plasmáticos não são indicativos dos efeitos terapêuticos. Além disso, os dados disponíveis sobre a farmacocinética do salmeterol são limitados devido à dificuldade técnica em proceder ao doseamento do fármaco no plasma dadas as baixas concentrações plasmáticas atingidas após inalação nas doses terapêuticas (aproximadamente 200 picogramas/ml ou menos). Após a administração regular com xinafoato de salmeterol, é possível detetar-se ácido

hidroxinaftóico na circulação sistémica, atingindo concentrações no estado estacionário de aproximadamente 100 nanogramas/ml. Estas concentrações são até 1000 vezes mais baixas do que os níveis observados no estado estacionário em estudos de toxicidade. Não se observaram efeitos prejudiciais após a administração regular a longo prazo (mais de 12 meses) em doentes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é extensivamente metabolizado em α -hidroxisalmeterol (oxidação alifática) pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Um estudo de dose repetida com salmeterol e eritromicina em voluntários saudáveis demonstrou não haver alterações clinicamente significativas nos efeitos farmacodinâmicos com doses de 500 mg de eritromicina três vezes por dia. Contudo, um estudo de interação de salmeterol-cetoconazol resultou num aumento significativo da exposição plasmática ao salmeterol. (*ver Advertências e Precauções, e Interações*).

Propionato de fluticasona:

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona para cada dispositivo de inalação disponível foi calculada a partir de comparações intra e interestudos de dados farmacocinéticos inalados e intravenosos. Foi calculada a biodisponibilidade absoluta em indivíduos adultos saudáveis para o propionato de fluticasona Diskus (7,8%), propionato de fluticasona Diskhaler (9,0%), propionato de fluticasona Inalador (10,9%), salmeterolpropionato de fluticasona Inalador (5,3%) e salmeterol-propionato de fluticasona Diskus (5,5%), respetivamente. Em doentes com asma ou com DPOC observou-se um grau menor de exposição sistémica ao propionato de fluticasona inalado. A absorção sistémica ocorre sobretudo através dos pulmões e é rápida no início e depois prolongada. O resto da dose inalada pode ser engolida mas contribui de forma mínima para a exposição sistémica devido à baixa solubilidade aquosa e ao metabolismo pré-sistémico, o que resulta numa disponibilidade oral inferior a 1%. Existe um aumento linear da exposição sistémica com o aumento da dose inalada. A farmacocinética do propionato de fluticasona é caracterizada por uma elevada depuração plasmática (1150 ml/min), um elevado volume de distribuição no estado estacionário (aproximadamente 300 l) e uma semivida terminal de aproximadamente 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente elevada (91%). O propionato de fluticasona é depurado muito rapidamente da circulação sistémica, sendo sobretudo metabolizado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450 num metabolito inativo do ácido carboxílico.

A depuração renal do propionato de fluticasona é desprezável (<0,2%) e inferior a 5%, como metabolito. É necessário ter-se precaução quando se coadministram inibidores conhecidos do CYP3A4, pois existe o potencial para um aumento da exposição sistémica ao propionato de fluticasona.

Populações especiais de doentes

SERETIDE

Diskus:

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional utilizando dados de indivíduos asmáticos (nove estudos clínicos para o propionato de fluticasona e cinco estudos para o salmeterol) que indicou o seguinte:

- Exposição mais elevada ao propionato de fluticasona após a administração de *SERETIDE* (50/100 microgramas) em comparação com o propionato de fluticasona isoladamente (100 microgramas) em adolescentes e adultos (taxa 1,52 [IC 90% 1,08; 2,13]) e crianças (taxa 1,20 [IC 90% 1,06; 1,37]).
- Exposição mais elevada ao propionato de fluticasona em crianças que estavam a tomar *SERETIDE* (50/100 microgramas) em comparação com adolescentes e adultos (taxa 1,63 [IC 90% 1,35; 1,96]).
- A relevância clínica destas observações é desconhecida, no entanto, não se observaram diferenças nos efeitos sobre o eixo HPA em estudos clínicos de até 12 semanas de duração na comparação entre *SERETIDE* (50/100 microgramas) e o propionato de fluticasona (100 microgramas), tanto em adolescentes como em adultos e crianças.
- A exposição ao propionato de fluticasona foi semelhante na dose mais elevada de *SERETIDE* 50/500 microgramas comparada com a dose equivalente de propionato de fluticasona isoladamente.
- Foi observada uma exposição mais elevada ao salmeterol em crianças que estavam a tomar *SERETIDE* (50/100 microgramas) em comparação com adolescentes e adultos (taxa 1,23 [IC 90% 1,10; 1,38]).
- A relevância clínica destas observações é desconhecida, no entanto não se observaram diferenças nos efeitos cardiovasculares nem nas notificações de tremor entre adultos, adolescentes e crianças em estudos clínicos de até 12 semanas de duração.

Dados de segurança pré-clínica

O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade em animais. Ocorreram toxicidades significativas apenas com doses superiores ao recomendado para uso humano e estas foram as que se esperava com um agonista potente do adrenoreceptor beta-2 e um glucocorticosteroide. Nem o xinafoato de salmeterol ou propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial de genotoxicidade.

Em estudos de longa duração, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratos e no útero de ratinhos.

Os roedores são sensíveis à formação destes tumores induzidos farmacologicamente. Não se considera que o salmeterol represente um risco oncogénico significativo para o homem.

A coadministração de salmeterol e de propionato de fluticasona resultou em algumas interações cardiovasculares com doses elevadas. No rato, a miocardite auricular ligeira e a arterite coronária focal foram efeitos passageiros que se resolveram com a administração regular. No cão, os aumentos da frequência cardíaca foram maiores após a coadministração do que após o salmeterol isoladamente. Não se observaram efeitos adversos cardíacos graves clinicamente relevantes em estudos no homem.

A coadministração não alterou outras toxicidades relacionadas com a classe nos animais.

Numa grande variedade de espécies animais expostas diariamente por um período de dois anos, o propelente não-CFC, HFA134a, demonstrou não ter efeito tóxico quando administrado em concentrações muito elevadas de vapor, muito superiores àquelas a que os doentes estarão expostos.

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Lista dos excipientes

HFA 134a.

Incompatibilidades

Nenhuma notificada.

Prazo de validade

O prazo de validade é indicado na embalagem.

Precauções Especiais de Conservação

Recolocar firmemente a tampa do aplicador bucal e encaixar na sua posição.

SERETIDE Inalador não deve ser conservado acima de 30°C

Proteger do frio e da luz solar directa.

Tal como com a maioria dos medicamentos para inalação contidos em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico deste medicamento pode diminuir quando o recipiente está frio.

O recipiente não deve ser perfurado, partido ou queimado, mesmo quando aparentemente vazio.

Natureza e Conteúdo do recipiente

SERETIDE Inalador contém uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente não-CFC HFA 134a. A suspensão é acondicionada num recipiente

pressurizado de liga de alumínio, selado com uma válvula doseadora. O recipiente é incorporado num actuador de plástico com orifício de pulverização e tampa protectora de poeiras. *SERETIDE* Inalador foi formulado com três concentrações diferentes e um tamanho de embalagem, que providencia 120 actuações por inalador.

Instruções de Utilização/Manuseamento

Testar o seu inalador:

Antes de se utilizar o seu inalador pela primeira vez ou se já não o utiliza há mais de uma semana, deve remover a tampa da peça bucal, pressionando ligeiramente a tampa dos lados, agitar bem o inalador e libertar duas doses no ar para se certificar de que funciona.

Utilização do seu inalador:

1. Remova a tampa da peça bucal pressionando ligeiramente a tampa dos lados.
2. Verifique a presença de partículas estranhas no interior e no exterior do inalador, incluindo na peça bucal.
3. Agite bem o inalador para se assegurar que qualquer partícula estranha é removida e que o conteúdo é uniformemente misturado.
4. Segure o inalador na posição vertical entre os dedos com o polegar sob a peça bucal.
5. Expire tanto quanto lhe for confortavelmente possível e coloque a peça bucal na boca, entre os dentes, e cerre os lábios à sua volta, sem morder.
6. Após iniciar a inspiração pela boca, prima o inalador firmemente, para libertar o propionato de fluticasona enquanto inspira forte e profundamente.
7. Enquanto contém a respiração retire o inalador da boca e os dedos do topo do inalador. Continue a conter a respiração tanto quanto lhe for confortavelmente possível.
8. Para efectuar uma segunda inalação, mantenha o inalador na posição vertical, aguarde cerca de meio minuto e repita os passos 3 a 7.
9. Após a utilização, bocheche com água e cuspa-a.
10. Recoloque a tampa na peça bucal, pressionando-a firmemente e ajustando-a ao lugar.

IMPORTANTE:

Não deve apressar os passos 5, 6 e 7. É muito importante começar a inspirar o mais lentamente possível, exactamente antes de disparar o inalador. Pratique em frente ao espelho as primeiras vezes. Se verificar o escape de suspensão no topo do inalador ou nos lados da boca deverá recomeçar desde o passo 2.

Se o seu médico lhe deu instruções diferentes para usar o inalador, deve segui-las cuidadosamente. Consulte o seu médico se tiver alguma dificuldade.

Crianças:

As crianças pequenas podem precisar de ajuda e pode ser necessário que um adulto manuseie o inalador pelas mesmas. Incentive a criança a expirar e manuseie o inalador logo após a criança começar a inspirar. Pratique a técnica em conjunto. As crianças mais velhas ou pessoas com mãos fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos. Coloque os dois dedos indicadores no topo do inalador e ambos os polegares sob a base, abaixo do aplicador bucal.

Limpeza:

O inalador deve ser limpo pelo menos uma vez por semana.

1. Remova a tampa do aplicador bucal.
2. Não retire o recipiente metálico do actuador de plástico.
3. Limpe o aplicador bucal interna e externamente e o actuador de plástico com um pano, lenço ou cotonete seco.
4. Recoloque a tampa do aplicador bucal.

NÃO INTRODUZA O RECIPIENTE METÁLICO NA ÁGUA.

Nem todas as apresentações estão disponíveis em todos os países.

Número da versão: GDS35/IP119

Data de emissão: 11 de Abril de 2018

As marcas registadas pertencem ou são licenciadas ao grupo de empresas GSK