RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seretaide Diskus, 50 microgramas/100 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose

Seretaide Diskus, 50 microgramas/250 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose

Seretaide Diskus, 50 microgramas/500 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bocal) de 47 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 92, 231 ou 460 microgramas de propionato de fluticasona. Isto corresponde a um recipiente unidose de 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose administrada contém até 12,5 mg de lactose (na forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, em recipiente unidose.

Dispositivo de plástico moldado contendo uma fita de alumínio com 28 ou 60 blisteres dispostos regularmente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma
Seretaide está indicado no tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado):

- em doentes não controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β2 de curta duração de ação inalado, quando necessário

ou

- em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β2 de longa duração de ação.

Nota: a dosagem de Seretaide 50 microgramas/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)
Seretaide está indicado no tratamento sintomático de doentes com DPOC, com VEMs <60% do previsto normal (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Via de administração: via inalatória.

Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Seretaide Diskus tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de Seretaide que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico.

Os doentes deverão receber a dosagem de Seretaide que contenha a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. Caso o doente necessite de doses não referidas no esquema posológico recomendado, deverão ser prescritas as doses adequadas de agonista β2 e/ou corticosteroide.

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

Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

ou
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 250 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.
ou
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação duas vezes por dia, poderá numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado.

Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista beta-2 de longa duração de ação, a dose de Seretaide Diskus pode ser titulada para uma administração diária se, na opinião do médico, isso for adequado à manutenção do controlo da doença. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia e se o doente apresentar uma história de sintomatologia noturna, essa administração deve ser feita à noite; se o doente apresentar uma história de sintomatologia principalmente durante o dia, a administração deve ser feita de manhã.

Poderá considerar-se utilizar Seretaide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente (definidos como doentes que apresentam sintomas diários, que utilizam diariamente a medicação de alívio e têm limitações moderadas a graves do fluxo de ar), para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser revisto e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para monoterapia com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida.

Na ausência de um ou dois dos critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroides inalados, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Seretaide não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de Seretaide 50 microgramas/100 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave.

População pediátrica
Crianças de idade igual ou superior a 4 anos:

Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

A dose máxima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças e fornecida por Seretaide Diskus, é de 100 microgramas duas vezes por dia.

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

DPOC

Adultos:
Uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia.

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

Utilização do Diskus:
O dispositivo abre-se e é carregado deslizando a alavanca. O aplicador bocal introduz-se na boca e cerram-se os lábios à sua volta. A dose pode então ser inalada e o dispositivo fechado.

4.3 Contraindicações
Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deterioração da doença
Seretaide Diskus não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas agudos da asma, situação que requer um broncodilatador de ação rápida e curta duração. Os doentes deverão ser aconselhados a ter sempre disponível o seu inalador para alívio no caso de uma crise aguda de asma.

Os doentes não devem iniciar Seretaide durante uma exacerbação, ou se têm um agravamento significativo ou uma deterioração aguda da asma.

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

O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio (broncodilatadores de curta duração de ação), ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença pelo que os doentes deverão ser reavaliados por um médico.

A deterioração súbita e progressiva do controlo da asma representa um potencial risco de vida, pelo que o doente deve ser observado pelo médico com urgência. Nestas situações deve considerar-se o aumento da dose de corticosteroides.

Assim que os sintomas da asma estejam controlados, poderá considerar-se reduzir gradualmente a dose de Seretaide. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz de Seretaide (ver secção 4.2).

Em doentes com DPOC com exacerbações, é geralmente indicado o tratamento com corticosteroides sistémicos, devendo os doentes ser instruídos a procurar assistência médica caso os sintomas piorem com Seretaide.

O tratamento com Seretaide não deve ser interrompido bruscamente em doentes com asma devido ao risco de exacerbação. A terapêutica deverá ser ajustada à dose mais baixa sob supervisão médica. Em doentes com DPOC, a cessação da terapêutica poderá estar também associada à descompensação sintomática pelo que deverá ser supervisionada por um médico.

Tal como com toda a medicação inalada que contenha corticosteroides, Seretaide deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias. O tratamento apropriado deve ser imediatamente instituído, se indicado.

Efeitos cardiovasculares
Raramente, quando em doses terapêuticas elevadas, Seretaide pode provocar arritmias cardíacas como, por exemplo, taquicardia supraventricular, extrassístoles e fibrilhação auricular e uma diminuição ligeira e transitória do potássio sérico. Seretaide deve ser utilizado com precaução em doentes com problemas cardiovasculares graves ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio.

Hiperglicemia
Foram notificados casos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glucose (ver secção 4.8), os quais devem ser tidos em consideração quando se prescreve este medicamento a doentes com história de diabetes mellitus.

Broncospasmo paradoxal
Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após administração. O broncospasmo paradoxal responde a um broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado de imediato. Seretaide Diskus deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Foram notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β2, tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

Excipientes
Seretaide contém até 12,5 miligramas/dose de lactose mono-hidratada. Esta quantidade não causa normalmente problemas nos doentes com intolerância à lactose. O excipiente lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, o que pode causar reações alérgicas.

Efeitos sistémicos dos corticosteroides
Poderão ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças) (para informação sobre os efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados em crianças e adolescentes, ver abaixo o subtítulo População pediátrica). É por isso importante que o doente seja observado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja reduzida à dose mínima que permita manter um controlo eficaz da asma.

O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Foram descritos casos muito raros de depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda com doses de propionato de fluticasona entre 500 e menos de 1000 microgramas. As situações que podem, potencialmente, desencadear uma crise adrenérgica aguda incluem trauma, cirurgia, infeção ou redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são geralmente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, fadiga, cefaleias, náuseas, vómitos, hipotensão, diminuição do nível de consciência, hipoglicemia e convulsões. Deverá considerar-se a administração adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia eletiva.

Os benefícios da terapêutica com propionato de fluticasona inalado deverão minimizar a necessidade de esteroides orais, no entanto, os doentes transferidos da terapêutica com esteroides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal, durante um período de tempo considerável. Por esse motivo, estes doentes devem ser tratados com precaução especial e a função adrenocortical deve ser monitorizada regularmente. Os doentes que necessitaram anteriormente de doses elevadas de terapêutica corticosteroide de emergência também poderão estar em risco. A possibilidade de diminuição residual deve sempre ser considerada em situações de emergência ou eletivas, passíveis de produzirem stress, devendo ser considerado o tratamento corticosteroide apropriado. O grau de depressão suprarrenal poderá requerer o conselho de um médico especialista antes de procedimentos eletivos.

O ritonavir pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Assim, a utilização concomitante deve ser evitada, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco de ocorrência dos efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides. Existe também um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos quando se associa o propionato de fluticasona a outros inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Pneumonia em doentes com DPOC
Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contento corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Interações com inibidores potentes do CYP3A4
O uso concomitante de cetoconazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). O tratamento concomitante com cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 deve por isso ser evitado, a menos que o benefício seja superior ao potencial aumento do risco de efeitos secundários sistémicos do tratamento com salmeterol (ver secção 4.5).

Perturbações visuais
Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

População pediátrica
Crianças e adolescentes < 16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente ≥ 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. Poderão ocorrer efeitos sistémicos, particularmente se prescrito em doses

elevadas por períodos prolongados. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal, crise adrenal aguda, atraso do crescimento em crianças e adolescentes e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, que incluem hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade. Deve considerar-se referenciar a criança ou adolescente para um especialista em doenças respiratórias pediátricas.

Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides inalados. A dose de corticosteroide inalado deve ser reduzida à dose mínima que permite manter um controlo eficaz da asma.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os bloqueadores β adrenérgicos podem reduzir ou antagonizar o efeito do salmeterol. Devem evitar-se os bloqueadores β, seletivos e não seletivos a não ser que haja razões de força maior para a sua utilização. Da terapêutica com agonistas β2 pode resultar hipocaliemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução especial na asma grave aguda uma vez que este efeito pode ser potenciado pelo tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides e diuréticos.

A administração concomitante de outros fármacos β adrenérgicos poderá ter um potencial efeito aditivo.

Propionato de Fluticasona
Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona obtidas após inalação são baixas, devido ao marcado efeito de primeira passagem e elevada depuração sistémica mediada pelo citocromo CYP3A4 no intestino e no fígado. Assim, é pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona.

Num estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis com propionato de fluticasona intranasal, o ritonavir (um inibidor muito potente do citocromo CYP3A4) 100 mg duas vezes/dia, aumentou várias centenas de vezes as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, provocando uma redução marcada das concentrações séricas de cortisol. Não existe informação acerca desta interação para o propionato de fluticasona inalado, mas é esperado um acentuado aumento dos níveis plasmáticos de propionato de fluticasona. Foram notificados casos de síndrome de Cushing e supressão da função suprarrenal. A associação deve ser evitada, a menos que o benefício ultrapasse o risco aumentado para efeitos indesejáveis sistémicos característicos dos corticosteroides.

Num pequeno estudo realizado em voluntários saudáveis, o cetoconazol, um inibidor ligeiramente menos potente do CYP3A, aumentou a exposição do propionato de fluticasona em 150%, após uma única inalação. Isto resultou numa maior redução do cortisol plasmático, comparativamente ao propionato de fluticasona isolado. Também é

expectável que o tratamento concomitante com outros inibidores potentes do CYP3A, tais como o itraconazol e medicamentos que contêm cobicistato, e inibidores moderados do CYP3A, tais como a eritromicina, aumente a exposição sistémica do propionato de fluticasona e o risco de efeitos indesejáveis sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade
Não existem dados em seres humanos. No entanto, nos estudos em animais o salmeterol e o propionato de fluticasona não mostraram efeitos na fertilidade.

Gravidez
Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 grávidas expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com Seretaide.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração de agonistas dos recetores β2 adrenérgicos e glucocorticoides (ver secção 5.3).

A administração de Seretaide durante a gravidez deve ser apenas considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

No tratamento da mulher grávida deve ser utilizada a menor dose eficaz de propionato de fluticasona, necessária para manter o controlo adequado da asma.

Amamentação
Desconhece-se se o salmeterol ou propionato de fluticasona/metabolitos são excretados no leite humano.

Estudos revelaram que o salmeterol e o propionato de fluticasona, e os seus metabolitos, são excretados no leite de ratos a amamentar.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Seretaide tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Seretaide Diskus tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Como Seretaide contém salmeterol e propionato de fluticasona, poderão esperar-se o tipo e gravidade das reações adversas associadas a cada uma das substâncias. Não há incidência de efeitos adversos adicionais após administração concomitante das duas substâncias.

Descrevem-se seguidamente os acontecimentos adversos que foram associados ao salmeterol/propionato de fluticasona, classificados por sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As frequências foram retiradas de dados dos ensaios clínicos. A incidência com placebo não foi tida em conta.

Classe de Sistema de órgãos	Acontecimento adverso	Frequência
Infeções e Infestações	Candidíase da boca e garganta Pneumonia (em doentes com DPOC) Bronquite Candidíase esofágica	Frequentes Frequentes[1,3,5] Frequentes[1,3] Raros
Doenças do Sistema Imunitário	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações: Reações de hipersensibilidade cutânea Angioedema (principalmente edema facial e edema orofaríngeo) Sintomas respiratórios (dispneia) Sintomas respiratórios (broncospasmo) Reações anafiláticas incluindo choque anafilático.	 Pouco frequentes Raros Pouco frequentes Raros Raros
Doenças Endócrinas	Síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea	Raros[4]
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Hipocaliemia Hiperglicemia	Frequentes[3] Pouco frequentes[4]
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Alterações do sono Alterações comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças) Depressão, agressividade (predominantemente em crianças)	Pouco frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleias Tremor	Muito frequentes[1] Pouco frequentes
Afeções oculares	Cataratas	Pouco frequentes

	Glaucoma Visão turva	Raros4 Desconhecido[4]
Cardiopatias	Palpitações Taquicardia Arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles). Fibrilhação auricular Angina de peito	Pouco frequentes Pouco frequentes Raros Pouco frequentes Pouco frequentes
Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	Nasofaringite Irritação da garganta Rouquidão/disfonia Sinusite Broncospasmo paradoxal	Muito frequentes[2,3] Frequentes Frequentes Frequentes[1,3] Raros[4]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Contusões	Frequentes[1,3]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares Fraturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frequentes Frequentes[1,3] Frequentes Frequentes

[1.] Notificados com frequência com placebo.
[2.] Notificados com muita frequência com placebo.
[3.] Notificados ao longo de 3 anos num estudo da DPOC.
[4.] Ver secção 4.4.
[5.] Ver secção 5.1.

Descrição de reações adversas selecionadas
Foram notificados os efeitos secundários farmacológicos da terapêutica com agonistas β2, tais como tremor, palpitações e cefaleias, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapêutica regular.

Tal como com outra terapêutica inalada, poderá ocorrer broncospasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após administração. O broncospasmo paradoxal responde a um broncodilatador de ação rápida e deve ser tratado de imediato. Seretaide Diskus deve ser interrompido imediatamente, o doente observado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Devido ao componente propionato de fluticasona, em alguns doentes poderá ocorrer rouquidão e candidíase da boca e garganta e, raramente, do esófago. Poderá obter-se alívio da rouquidão e da incidência de candidíase da boca e garganta enxaguando a boca com água e/ou lavando os dentes após a utilização do medicamento. A candidíase sintomática da boca e garganta pode ser tratada com terapêutica antifúngica tópica, continuando o tratamento com Seretaide Diskus.

População pediátrica
Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão da função suprarrenal e atraso do crescimento em crianças e adolescentes (ver secção 4.4). As crianças podem também evidenciar ansiedade, alterações do sono e alterações comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade.

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

Sítio da internet:
http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativos à sobredosagem com Seretaide nos ensaios clínicos, no entanto, apresenta-se seguidamente informação sobre a sobredosagem com ambos os fármacos:

Os sinais e sintomas da sobredosagem com salmeterol são tonturas, aumentos da pressão arterial sistólica, tremor, cefaleias e taquicardia. Caso seja necessário interromper a terapêutica com Seretaide devido a sobredosagem do componente agonista β, deve ser considerada a terapêutica esteroide de substituição adequada. Poderá, também, ocorrer hipocaliemia e por isso os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados. Deve ser considerada a reposição de potássio.

Aguda: A inalação aguda de doses de propionato de fluticasona superiores às recomendadas pode conduzir a supressão temporária da função suprarrenal. Não são necessárias medidas de emergência, pois a função suprarrenal recupera em alguns dias, como pode ser verificado pelo doseamento do cortisol plasmático.

Sobredosagem crónica com propionato de fluticasona inalado: a reserva suprarrenal deve ser monitorizada e pode ser necessário o tratamento com um corticosteroide sistémico. Quando estabilizado, o tratamento deve continuar com um corticosteroide inalado na dose recomendada. Ver secção 4.4: risco de supressão suprarrenal.

Em caso de sobredosagem aguda ou crónica com propionato de fluticasona, deve continuar-se o tratamento com Seretaide, a uma dosagem apropriada para o controlo dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:
5.1.3.1 Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios. Glucocorticoides, código ATC: R03AK06

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos:
Seretaide contém salmeterol e propionato de fluticasona, os quais têm diferentes modos de ação.

Descreve-se seguidamente o mecanismo de ação de ambos os fármacos.

Salmeterol:
O salmeterol é um agonista seletivo dos recetores β2 adrenérgicos, de longa duração de ação (12 horas), com uma longa cadeia lateral que se liga ao exo-sítio do recetor.

O salmeterol produz uma broncodilatação de duração superior, durante pelo menos 12 horas, comparativamente às doses recomendadas dos agonistas β2 convencionais de curta duração de ação.

Propionato de fluticasona:
O propionato de fluticasona administrado por inalação nas doses recomendadas, tem ação anti-inflamatória glucocorticoide nos pulmões, reduzindo os sintomas e as exacerbações da asma, com menos efeitos adversos do que quando os corticosteroides são administrados por via sistémica.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaios clínicos com Seretaide na asma
Um ensaio clínico de 12 meses (Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL), em 3416 doentes adultos e adolescentes com asma persistente, comparou a eficácia e segurança de Seretaide versus corticosteroide inalado (Propionato de fluticasona) em monoterapia para determinar se eram atingidos os objetivos de controlo da asma. O tratamento foi ajustado de 12 em 12 semanas até se atingir o "controlo total"** ou atingir-se a dose mais elevada do fármaco em estudo. O GOAL demonstrou que mais doentes a serem tratados com Seretaide atingiram o controlo da asma, comparativamente aos doentes tratados com corticosteroide inalado (CI) em monoterapia, e este controlo foi conseguido com uma dose mais baixa de corticosteroide.

O "Bom controlo"* da asma foi alcançado mais rapidamente com Seretaide do que com o corticosteroide inalado em monoterapia. O tempo de tratamento para que 50% dos indivíduos atingisse uma primeira semana bem controlada foi de 16 dias para Seretaide, em comparação com 37 dias para o grupo em monoterapia com corticosteroide inalado. No subgrupo dos asmáticos sem tratamento prévio com esteroides, o tempo de tratamento para atingir uma semana bem controlada foi de 16 dias com Seretaide, em comparação com 23 dias com monoterapia com corticosteroide inalado.

Os resultados globais do estudo demonstraram:

Percentagem de doentes que alcançaram um "Bom Controlo"* (BC) e "Controlo Total" **(CT) da asma durante 12 meses				
Tratamento pré-estudo	Salmeterol/Propionato de fluticasona		Propionato de fluticasona	
	BC	CT	BC	CT
Sem CI (apenas agonista beta de curta ação)	78%	50%	70%	40%
Dose baixa de CI inalado (≤ 500 microgramas DPB ou equivalente/dia)	75%	44%	60%	28%

Dose média de CI inalado (>500 a 1000 microgramas DPB ou equivalente/dia)	62%	29%	47%	16%
Resultados combinados dos 3 níveis de tratamento	71%	41%	59%	28%

* “Bom controlo” da asma; 2 ou menos dias com pontuação de sintoma superior a 1 (pontuação de sintoma 1 definido como "sintomas por um curto período de tempo durante o dia"), uso de agonistas beta de curta ação em 2 ou menos dias e 4 ou menos ocasiões/semana, volume expiratório máximo matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica.
** “Controlo Total” da asma; ausência de sintomas, sem utilização de agonistas beta de curta ação, volume expiratório máximo matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de despertares noturnos, não ocorrência de exacerbações nem de efeitos secundários que requeressem alteração da terapêutica.

Os resultados deste estudo sugerem que Seretaide 50/100 microgramas duas vezes por dia, pode ser considerado como terapêutica inicial de manutenção em doentes com asma moderada persistente, para quem um rápido controlo da asma é considerado essencial (ver secção 4.2).

Um estudo com dupla ocultação, aleatorizado, realizado em 318 doentes com asma persistente, com idade igual ou superior a 18 anos, em grupos paralelos, avaliou a segurança e tolerabilidade da administração de duas inalações de Seretaide, duas vezes por dia (dose dupla), durante duas semanas. O estudo demonstrou que a duplicação das inalações de cada dosagem de Seretaide, durante até 14 dias, resultou num pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas β (tremor: 1 doente [1%] vs 0; palpitações: 6 [3%] vs 1 [<1%]; cãibras musculares: 6 [3%] vs 1 [<1%]) e uma incidência similar dos acontecimentos adversos relacionados com os corticosteroides inalados (ex.: candidíase oral: 6 [6%] vs 16 [8%], rouquidão: 2 [2%] vs 4 [2%]) comparativamente a uma inalação duas vezes por dia. O pequeno aumento dos acontecimentos adversos relacionados com os agonistas β deve ser tido em conta se a duplicação da dose de Seretaide for considerada pelo médico, em doentes adultos que necessitam de terapêutica adicional a curto prazo (até 14 dias) com corticosteroides inalados.

Ensaios clínicos com Seretaide na DPOC
O TORCH foi um estudo com a duração de 3 anos para avaliar o efeito do tratamento com Seretaide Diskus 50/500 microgramas duas vezes por dia, salmeterol Diskus 50 microgramas duas vezes por dia, propionato de fluticasona (PF) Diskus 500 microgramas duas vezes por dia, ou placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em doentes com DPOC. Doentes com DPOC, com um valor basal (pré-broncodilatador) de VEMs <60% do normal previsto, foram aleatorizados com medicação em dupla

ocultação. Durante o estudo, foi permitido que os doentes utilizassem a sua terapêutica habitual para a DPOC com exceção de outros corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa duração de ação e corticosteroides sistémicos a longo prazo. O estado de sobrevivência aos 3 anos foi determinado para todos os doentes, independentemente da interrupção da medicação do estudo. O parâmetro de avaliação primário foi a redução da mortalidade por qualquer causa aos 3 anos para Seretaide vs Placebo.

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

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

Houve uma tendência para a melhoria na sobrevivência dos indivíduos tratados com Seretaide comparativamente ao placebo durante três anos, contudo, não se atingiu um nível estatístico significativo $p \leq 0,05$.

A percentagem de doentes que morreram durante os 3 anos, devido a causas relacionadas com DPOC, foi de 6,0% para o placebo, 6,1% para o salmeterol, 6,9% para o PF e 4,7% para Seretaide.

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

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, como avaliada pelo Questionário Respiratório de St George (SGRQ), foi aumentada por todos os tratamentos ativos em comparação com placebo. O aumento médio para Seretaide, durante 3 anos,

comparativamente a placebo foi -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; p <0,001), comparativamente ao salmeterol foi -2,2 unidades (p<0,001) e comparativamente ao PF foi -1,2 unidades (p=0,017). Uma diminuição de 4 unidades é considerada clinicamente relevante.

A probabilidade estimada para 3 anos de desenvolver pneumonia, notificada como um acontecimento adverso, foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para o PF e 19,6 para Seretaide (razão de risco para Seretaide vs placebo: 1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; p<0,001). Não houve aumento nas mortes relacionadas com pneumonia; as mortes ocorridas durante o tratamento, atribuídas como causa primária à pneumonia, foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF e 8 para Seretaide. Não houve diferença significativa na probabilidade de fratura óssea (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para PF e 6,3% para Seretaide; razão de risco para Seretaide vs placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; p=0,248).

Ensaios clínicos controlados com placebo durante 6 e 12 meses, demonstraram que o uso regular de Seretaide 50/500 microgramas melhora a função pulmonar e reduz a dificuldade em respirar e o uso de medicação de alívio.

Os estudos SCO40043 e SCO100250 foram aleatorizados, com dupla ocultação, em grupos paralelos, replicados, comparando o efeito de Seretaide 50/250 microgramas duas vezes por dia (dose não aprovada na União Europeia para o tratamento da DPOC) com 50 microgramas de salmeterol duas vezes por dia na taxa anual de exacerbações moderadas/graves em indivíduos com DPOC com VEMs inferior a 50% do previsto e história de exacerbações. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como o agravamento dos sintomas que requeressem tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização do doente.

Os ensaios tiveram um período prévio à entrada de 4 semanas, durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 para padronizar a farmacoterapia da DPOC e estabilizar a doença antes da aleatorização para a medicação em estudo de ocultação durante 52 semanas. Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para salmeterol/propionato de fluticasona 50/250 (total indivíduos com intenção de tratar n=776) ou salmeterol (total indivíduos com intenção de tratar n=778). Antes da entrada no estudo, os indivíduos suspenderam o uso de medicação prévia para a DPOC exceto broncodilatadores de curta duração de ação. O uso concomitante de broncodilatadores inalados de longa duração de ação (agonista β2 e anticolinérgicos), associação de ipratrópio/salbutamol, agonistas β2 orais e preparações de teofilina não foi permitido durante o período de tratamento. Foram permitidos corticosteroides orais e antibióticos para o tratamento de exacerbações agudas de DPOC de acordo com as orientações específicas para o uso. Os indivíduos utilizaram salbutamol sempre que necessário, durante todo o estudo.

Os resultados dos dois estudos demonstraram que o tratamento com Seretaide 50/250 resultou numa taxa anual de exacerbações moderadas/graves de DPOC significativamente mais baixa comparativamente com salmeterol (SCO40043: 1,06 e

1,53 por indivíduo por ano, respetivamente, com taxa de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p <0,001; SCO100250:1,10 e 1,59 por indivíduo por ano, respetivamente com taxa de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p <0,001). Os resultados da medição secundária de eficácia (tempo para a primeira exacerbação moderada/grave, taxa anual de exacerbações requerendo corticosteroides orais, e VEMs matinal prévio à administração) foram significativamente favoráveis para Seretaide 50/250 microgramas duas vezes por dia relativamente ao salmeterol. Os perfis de acontecimentos adversos foram similares com exceção de uma maior incidência de pneumonias e efeitos locais conhecidos (candidíase e disfonia), no grupo de Seretaide 50/250 microgramas duas vezes por dia comparativamente ao salmeterol. Os acontecimentos relacionados com a pneumonia foram notificados em 55 (7%) dos indivíduos no grupo de Seretaide 50/250 microgramas duas vezes por dia e 25 (3%) no grupo de salmeterol. O aumento da incidência de notificação de pneumonia com Seretaide 50/250 microgramas duas vezes por dia parece ser similar à incidência notificada após o tratamento com Seretaide 50/500 microgramas duas vezes por dia no estudo TORCH.

Asma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

O Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) foi um estudo de 28 semanas, realizado nos EUA, que avaliou a segurança do salmeterol em comparação com o 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 acontecimentos que colocaram a vida em risco relacionados com problemas respiratórios, o estudo demonstrou um aumento significativo nas mortes relacionadas com asma em doentes a receber salmeterol (13 mortes de um total de 13.176 doentes tratados com salmeterol versus 3 mortes de um total de 13.179 doentes em placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto da utilização concomitante de corticosteroides inalados, e apenas 47% dos indíviduos notificaram a utilização de CI na linha de base..

Segurança e eficácia de salmeterol-PF vs PF em monoterapia na asma

Foram realizados dois estudos multicêntricos de 26 semanas para comparar a segurança e a eficácia de salmeterol-PF vs 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). Para ambos os estudos, os indivíduos incluídos tinham asma persistente moderada a grave com história de hospitalização relacionada com a asma ou exacerbação da asma no ano anterior. O objetivo primário de cada estudo foi determinar se a adição de um LABA à terapêutica com CI (salmeterol-PF) era não-inferior ao CI (PF) em monoterapia, em termos de risco de acontecimentos graves relacionados com a asma (hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia destes estudos foi avaliar se CI/LABA (salmeterol-PF) era superior à terapêutica com CI (PF) em monoterapia em termos de exacerbação da asma grave (definida como deterioração da asma que requer utilização de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou internamento hospitalar ou ida ao serviço de urgência devido a asma para a qual foram necessários corticosteroides sistémicos).

Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram aleatorizados e receberam tratamento nos ensaios AUSTRI e VESTRI, respetivamente. Para o objetivo primário de segurança, foi obtida não-inferioridade para ambos os ensaios (ver Tabela abaixo).

Acontecimentos Graves Relacionados com a Asma nos Ensaios AUSTRI e VESTRI de 26 Semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Objetivo composto (Hospitalização relacionada com a asma, intubação endotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Razão 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 IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,0, então foi concluída a não-inferioridade.
[b] Se a estimativa IC 95% superior resultante para o risco relativo for inferior a 2,675, então foi concluída a não-inferioridade.

Para o objetivo secundário de eficácia, foi observada nos dois estudos a redução do tempo para a primeira exacerbação de asma para salmeterol-PF relativamente ao PF, no entanto apenas no AUSTRI se atingiu significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF em monoterapia (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF em monoterapia (n = 3.101)
Número de indivíduos com uma exacerbação de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Razão de risco Salmeterol-FP/FP (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

População pediátrica:
No estudo SAM101667, em 158 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos com asma sintomática, a combinação de salmeterol/propionato de fluticasona é igualmente eficaz a duplicar a dose de propionato de fluticasona no que diz respeito ao controlo dos sintomas e função pulmonar. Este estudo não foi desenhado para investigar o efeito nas exacerbações.

Num estudo de 12 semanas em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos [n=257] tratadas com salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 ou salmeterol 50 microgramas + propionato de fluticasona 100 microgramas ambos duas vezes ao dia, os dois braços de tratamento experimentaram um aumento de 14% na taxa do fluxo expiratório máximo assim como melhorias na pontuação de sintomas e utilização de salbutamol de alívio. Não existiram diferenças entre os 2 braços de tratamento. Não existiram diferenças nos parâmetros de segurança entre os 2 braços de tratamento.

Num estudo de 12 semanas aleatorizado, em grupos paralelos em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos [n=203], com asma persistente e que eram sintomáticas com terapêutica com corticosteroides inalados, a segurança foi o objetivo principal. As crianças receberam salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramas) ou apenas propionato de fluticasona (100 microgramas) duas vezes por dia. Duas crianças no grupo de salmeterol/propionato de fluticasona e 5 crianças no grupo de propionato de fluticasona interromperam devido ao agravamento da asma. Após 12 semanas nenhuma das crianças em ambos os grupos de tratamento teve excreção de cortisol urinário anormalmente baixa em 24 horas. Não existiram outras diferenças no perfil de segurança entre os grupos de tratamento.

Medicamentos que contêm propionato de fluticasona utilizados no tratamento da asma durante a gravidez

Foi realizado um estudo de coorte, epidemiológico, retrospetivo e observacional que

utilizou registos de saúde eletrónicos do Reino Unido para avaliar o risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia e a salmeterol-PF inalados relativamente aos CIs que não contêm PF. Não foi incluído nenhum comparador placebo neste estudo.

Dentro do coorte de asma com 5362 gravidezes expostas a CIs no primeiro trimestre, foram identificadas 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) foram expostas a PF ou salmeterol-PF, das quais foram identificadas 42 MCMs diagnosticadas. A razão de probabilidade ajustada para MCMs diagnosticadas ao ano 1 foi de 1,1 (IC 95%: 0,5-2,3) para mulheres com asma moderada expostas a PF vs CI não-PF e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) para mulheres com asma considerável a grave. Não foi identificada nenhuma diferença no risco de MCMs após a exposição no primeiro trimestre ao PF em monoterapia vs salmeterol-PF. Os riscos absolutos de MCM nos estádios de gravidade da asma variaram de 2,0 a 2,9 por 100 gravidezes expostas a PF, o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 gravidezes não expostas a terapêuticas para a asma na Base de Dados de Pesquisa de Prática Clínica (2,8 casos de MCM por 100 gravidezes).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Para efeitos farmacocinéticos cada um destes componentes pode ser considerado separadamente.

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

Propionato de fluticasona:
A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de propionato de fluticasona inalado em indivíduos saudáveis varia aproximadamente entre 5 a 11% da dose nominal, dependendo do dispositivo de inalação utilizado. Em doentes com asma ou DPOC foi observado um menor grau de exposição sistémica ao propionato de fluticasona inalado.

A absorção sistémica ocorre principalmente através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada. O restante da dose inalada poderá ser deglutida, no entanto, a sua contribuição para a exposição sistémica é mínima devido à baixa solubilidade aquosa e metabolização pré-sistémica, resultando numa disponibilidade oral inferior a 1%. A exposição sistémica aumenta de forma linear com o aumento da dose inalada.

A farmacocinética do propionato de fluticasona caracteriza-se pela sua elevada depuração plasmática (1150 ml/min), por 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 de 91%.

O propionato de fluticasona é muito rapidamente eliminado da circulação sistémica. A principal via é a metabolização pelo enzima CYP3A4 do citocromo P450, com formação de um metabolito inativo do ácido carboxílico. São também encontrados nas fezes outros metabolitos não identificados.

A depuração renal do propionato de fluticasona é desprezível. Menos de 5% da dose é excretada na urina, principalmente sob a forma de metabolitos. A maior parte da dose é excretada nas fezes sob a forma de metabolitos ou na forma inalterada.

População pediátrica
Numa análise farmacocinética populacional que utilizou dados de 9 ensaios clínicos controlados com dispositivos diferentes (Diskus, inalador de dose calibrada) que incluiu 350 doentes com asma com idades compreendidas entre os 4 e os 77 anos (174 doentes dos 4 aos 11 anos de idade) foi observada uma exposição sistémica superior ao propionato de fluticasona após tratamento com Seretaide Diskus 50/100 quando comparado ao propionato de fluticasona Diskus 100.

Taxa Geométrica Média [IC 90%] para a comparação entre salmeterol/propionato de fluticasona versus propionato de fluticasona Diskus nas populações Crianças e Adolescentes/Adultos

Tratamento (teste versus ref)	População	AUC	C_{max}
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Crianças (4–11 anos)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus 50/100 propionato de fluticasona Diskus 100	Adolescente/Adulto (≥12 anos)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

O efeito de 21 dias de tratamento com Seretaide Inalador 25/50 microgramas (2 inalações duas vezes por dia com ou sem uma câmara expansora) ou Seretaide Diskus 50/100 microgramas (1 inalação duas vezes por dia) foi avaliado em 31 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos com asma ligeira. A exposição sistémica ao salmeterol foi idêntica para Seretaide Inalador, Seretaide Inalador com câmara expansora e para Seretaide Diskus (126 pg hr/ml [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/ml [IC 95%: 54, 200] e 110 pg hr/ml [IC 95%: 55, 219], respetivamente). A exposição sistémica ao propionato de fluticasona foi idêntica para Seretaide Inalador com câmara expansora (107 pg hr/ml [IC 95%: 45,7, 252,2]) e Seretaide Diskus (138 pg hr/ml [IC 95%: 69,3, 273,2]), mas inferior para Seretaide Inalador (24 pg hr/ml [IC 95%: 9,6, 60,2]).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A única informação relevante para a utilização segura no ser humano, proveniente dos estudos no animal efetuados com salmeterol e com propionato de fluticasona administrados em separado, consistiu na ocorrência de efeitos associados a ações farmacológicas excessivas.

Nos estudos de reprodução em animais, os glucocorticosteroides demonstraram induzir malformações (fenda palatina e malformações ao nível do esqueleto). No entanto, estes resultados experimentais no animal não parecem ser relevantes para o ser humano, nas doses recomendadas. Os estudos efetuados no animal com salmeterol demonstraram toxicidade embriofetal somente a níveis de exposição elevados. Após administração concomitante no rato em doses associadas à indução de anomalias pelos glucocorticoides, observou-se um aumento na incidência de transposição da artéria umbilical e ossificação incompleta do osso occipital. Nem o xinafoato de salmeterol nem o propionato de fluticasona demonstraram qualquer potencial para toxicidade genética.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Excipiente: Lactose mono-hidratada (contém proteínas do leite).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó para inalação está contido em blisteres dispostos numa base moldada em PVC, coberta por folha laminada. A fita está contida num dispositivo de plástico moldado de cor roxa.

Os dispositivos de plástico são acondicionados em cartonagem, contendo:

	1 Diskus x 28 doses
ou	1 Diskus x 60 doses
ou	2 Diskus x 60 doses
ou	3 Diskus x 60 doses
ou	10 Diskus x 60 doses

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Diskus liberta o pó que é inalado até aos pulmões. O mostrador de doses no Diskus indica quantas doses ainda contém. Para instruções de utilização detalhadas ver Folheto Informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés
Portugal
Tel.: + 351 21 412 95 00
Fax: + 351 21 412 18 57
FI.PT@gsk.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERETAIDE Diskus 50/100 µg/dose:
Nº de registo: 2874287 - 1 x 28 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2874386 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4812780 - 2 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2874485 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4812889 - 10 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose

SERETAIDE Diskus 50/250 µg/dose:
Nº de registo: 2874584 - 1 x 28 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2874683 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4812988 - 2 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2874782 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4813085 - 10 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose

SERETAIDE Diskus 50/500 µg/dose:
Nº de registo: 2874881 - 1 x 28 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2874980 - 1 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4813184 - 2 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 2875086 - 3 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose
Nº de registo: 4813283- 10 x 60 doses de pó para inalação em recipiente unidose

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

Data da primeira autorização:10 de março de 1999
Data da última renovação: 16 de julho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de agosto de 2020