Seretide®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão aerossol

25 mcg/50 mcg, 25 mcg/125 mcg e 25 mcg/250 mcg

Seretide® Spray
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Seretide® Spray
xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

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

Seretide® Spray possui as seguintes apresentações:
Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg com 120 doses
Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg com 120 doses
Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg com 120 doses

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

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg
salmeterol ..... 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona ..... 50 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. ..... 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg
salmeterol ..... 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona ..... 125 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. ..... 75 mg

Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg
salmeterol ..... 25mcg (equivalente a 36,3 mcg xinafoato de salmeterol)
propionato de fluticasona ..... 250 mcg
veículo: norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p. .....75 mg

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma
Seretide® Spray é indicado para tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias).
Isto pode incluir:
- Pacientes em tratamento de manutenção com β_2-agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides por via inalatória.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Segurança e eficácia de Seretide® *versus* propionato de fluticasona em monoterapia na asma
Dois estudos multicêntricos com duração de 26 semanas foram conduzidos a fim de comparar a segurança e eficácia do uso de **Seretide®** *versus* propionato de fluticasona em monoterapia. Um dos estudos foi realizado em adultos e adolescentes (AUSTRI) e o outro em crianças com idade entre 4 e 11 anos de idade (VESTRI). Em ambos, os pacientes apresentavam asma persistente moderada à grave com histórico de hospitalização ou exacerbação no ano anterior. O objetivo primário de ambos os estudos era avaliar a não inferioridade da combinação de um

β_2-agonista de longa duração e um corticoide inalatório (**Seretide®**) em relação ao tratamento com monoterapia (propionato de fluticasona), para o risco de eventos graves relacionados à asma (hospitalização em decorrência da asma, intubação orotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia era avaliar se **Seretide®** seria superior ao corticoide inalatório em monoterapia, em relação à exacerbação grave da asma (definida por deterioração da asma exigindo o uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias, internação do paciente ou visita à emergência em decorrência da asma que requer tratamento com corticoide sistêmico).
Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram randomizados e receberam tratamento nos estudos AUSTRI e VESTRI, respectivamente. Para o objetivo primário de segurança, a não-inferioridade foi atingida em ambos estudos (ver tabela abaixo).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Asma bem controlada: até 2 dias com sintomas de pontuação maior do que 1 (escala de sintoma 1 definido como "sintomas de um curto período de tempo durante o dia") e uso de β_2-agonista de curta duração por até dois dias ou por até quatro vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.
** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2-agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livre de sintomas e redução do uso de medicação de resgate, com uma dose de corticoide combinado (Seretide) 60% menor em comparação a monoterapia com corticoide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar.
Estudos adicionais mostraram que o tratamento com **Seretide®** melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com **Seretide®** nesse objetivo primário de avaliação se mantêm durante pelo menos doze meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF_1 após o uso de β_2-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante seis meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide® 50 mcg/250 mcg** e de **Seretide® 50 mcg/500 mcg** melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF_1 após o uso de β_2-agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de seis e doze meses, demonstraram que o uso regular de **Seretide® 50 mcg/500 mcg** melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após doze meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticoides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

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

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

	Placebo N = 1.524	salmeterol 50 mcg N = 1.521	propionato de fluticasona 500 mcg N = 1.534	**Seretide®** 50mcg/500mcg N = 1.533
Mortalidade por qualquer causa após 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor *p*	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Razão de risco Seretide® 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor *p*	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

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

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

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670; 0,982; *p*=0,031) para **Seretide®** vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF_1 basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

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

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

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

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF_1 foram maiores em indivíduos tratados com **Seretide®** do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; *p*<0,001). **Seretide®** também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF1 (diferença média de 50 mL; *p*<0,001 para salmeterol, e 44 mL; *p*<0,001 para propionato de fluticasona).

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2-adrenérgicos de longa duração (12 horas); apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β_2-adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas).
Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D_2.
No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro. Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides.

Propionato de fluticasona
Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticoides são administrados por via sistêmica.
Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros corticoides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de corticoides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso de propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação. Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas
Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente.
Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos sadios, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia por via oral), inibidor da CYP3A4 resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusal. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol
O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico poderá ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. Na terapia regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.
Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α-hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4. Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários sadios não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).
No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetoconazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona
A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos sobre dados farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Nos indivíduos adultos e sadios, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.
A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.
O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.
O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).
O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mutagenicidade
O xinafoato de salmeterol e o propionato de fluticasona foram extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β_2-adrenérgicos e de corticoides.
Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratas e no útero de fêmeas de camundongo.
Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem.

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

da frequência cardíaca foi maior após a co-administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.
A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.
Em uma vasta gama de espécies animais expostos diariamente durante um período de dois anos, o propelente HFA134A, demonstrou não ter nenhum efeito tóxico em concentrações muito elevadas, muito superiores as que podem ser experimentadas pelos pacientes.

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

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

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

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

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β_2-adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.
A vasta experiência clínica com medicamentos dessas classes não revelou evidência de que os efeitos são relevantes nas doses terapêuticas.

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

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

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

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

Seretide® Spray contém xinafoato de salmeterol, incluído na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver Posologia e Modo de Usar).
Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Deve-se evitar o uso concomitante de β-bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.
Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.
Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos sadios mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações produziram efeitos sistêmicos do corticoide, que incluíram síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticoide.
Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.
A coadministração de cetoconazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver Advertências e Precauções, e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30ºC). Proteja-o da luz e do congelamento.
Lata pressurizada. Não expor a temperaturas acima de 50°C. A lata do produto não deve ser quebrada, perfurada, nem queimada, mesmo quando estiver vazia. Como ocorre com a maioria dos medicamentos inalatórios acondicionados em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico pode diminuir quando a lata está fria.
Após o uso, recoloque a tampa do bocal firmemente e prenda-a na posição correta.

Seretide® Spray tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

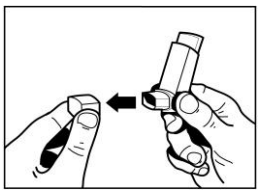
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

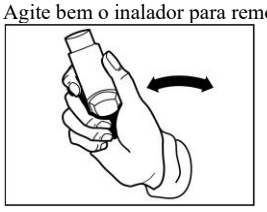
Modo de usar
Antes de usar **Seretide® Spray**, leia atentamente as instruções abaixo.

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

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



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



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



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



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



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



5. Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.

6. Em seguida, lavar a boca com água e não engolir.

7. Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prenda-a na posição correta. A tampa quando corretamente inserida irá travar. Se isso não acontecer, gire-a e tente novamente. Não usar força excessiva.

IMPORTANTE
Não apresse os passos 3 e 4. É importante inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber uma névoa sair do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir do passo 2.
Se o paciente encontrar dificuldade no manuseio do inalador, deve-se recomendar um espaçador e orientar seu uso da melhor maneira possível.

Observação: o inalador contém 120 doses. Inicialmente o visor indicará 124 doses, o que permitirá realizar de dois a quatro disparos de ar de forma a testar seu funcionamento. Quando o visor do contador indicar o número 020, isso significa que o inalador conterá somente 20 doses. Recomenda-se, portanto, a aquisição de nova unidade para assegurar a continuidade do tratamento. Quando o visor indicar o número 000, deve-se interromper o uso porque não haverá mais doses.
O contador não pode ser alterado, já que está conectado de modo permanente à embalagem do medicamento. Dessa forma, não se deve tentar modificar o número indicado nem separar o contador da embalagem.

Crianças
As crianças pequenas podem precisar da ajuda dos adultos para operar o inalador. Ensine a criança a expirar e acione o inalador logo depois que ela começar a inspirar. Faça-a praticar essa técnica. As crianças maiores e as pessoas fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos, colocando ambos os indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.
Instruções de limpeza
Deve-se limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.
1. Remova a tampa do bocal.
2. Não retire o recipiente do invólucro de plástico.
3. Limpe o interior e o exterior do bocal e o invólucro de plástico com um pano, um lenço de papel ou um chumaço de algodão seco.
4. Recoloque a tampa do bocal.

NÃO PONHA O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

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

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)
Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de **Seretide® Spray**, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.
Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico.
A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de **Seretide® Spray**, dependerá da gravidade da doença.

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

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos:
Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia ou;
Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/125 mcg** duas vezes ao dia ou;
Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/250 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos
Duas inalações de **Seretide® Spray 25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia.

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.
Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a ≤1/10), incomuns (>1/1000 a ≤1/100), raras (>1/10,000 a ≤1/1000) e muito raras (≤1/10,000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns (> 1/10): cefaleia (ver Advertências e Precauções).

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

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

Reações raras (>1/10.000 e ≤1/1.000): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles, candidíase no esôfago.

Dados pós-comercialização

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

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis sobre superdosagem de **Seretide® Spray**, salmeterol e/ou propionato de fluticasona são fornecidas abaixo.
Não se recomenda que os pacientes recebam doses de **Seretide® Spray** mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver Posologia e Modo de Usar).
Os sinais e sintomas esperados da superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β_2-adrenérgica excessiva: tremor, dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalemia.
A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso não costuma exigir medidas de emergência porque a função adrenal normal geralmente se recupera em alguns dias.
Em caso de administração de doses mais altas do que as aprovadas de **Seretide® Spray** durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas do que as aprovadas e por períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição da consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda abrangem exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

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

III) DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0230

Produzido por: Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduero, 09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha.

ou

Seretide® Spray
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Glaxo Wellcome Production
23, rue Lavoisier, Zone Industrielle nº 2, 27000, Evreux - França

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2239_Seretide_Spray_sus_aer_GDS37_IPI20

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



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
29/05/2013	0429698/13-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	0429698/13-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
17/02/2014	0121812/14-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	0121812/14-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	Quais os males que este medicamento pode me causar? Reações adversas	VP e VPS	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
06/05/2014	0344724/14-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2012	0784689/12-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Posologia	14/03/2014	Advertências e precauções Posologia e modo de usar Superdose Dizeres legais O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP e VPS	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
25/05/2015	0460380/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	25/05/2015	0460380/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	25/05/2015	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
18/09/2015	0834464/15-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2015	0834464/15-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2015	8. Posologia e Modo de Usar 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS
19/07/2016	2096489/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2016	2096489/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2016	APRESENTAÇÕES I) Identificação do medicamento (Diskus) 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções	VPS VP	25 MCG/DOSE + 125 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 250 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 25 MCG/DOSE + 50 MCG/DOSE SUS OR PROP TB AL X 120 DOSES + VAL DOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
10/07/2017	1415388/17-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2014	0082422/14-4	1472 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração nos Cuidados de Conservação	12/06/2017	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas 5. Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?	VPS VP	25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 60 ACIONAMENTOS 25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 60 ACIONAMENTOS 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 60 ACIONAMENTOS 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS

17/05/2018	0393003/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	0393003/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VPS VP	25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
19/01/2021	0246517/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2021	0246517/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2021	VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas III) DIZERES LEGAIS VP 3.Quando não devo usar este medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento ? 5. Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? III) DIZERES LEGAIS	VPS VP	25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS 50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
04/11/2021	4359158/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2021	3941574/21-1	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	06/10/2021	VPS III) DIZERES LEGAIS VP III) DIZERES LEGAIS	VPS VP	50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
12/06/2025	0792410/25-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2025	0792410/25-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2025	Seretide Spray: VPS 5. Advertências e precauções III) Dizeres legais VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? III) Dizeres legais	VPS VP	25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV

							Seretide Diskus: VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções III) Dizeres legais VP 3.quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? III) Dizeres legais	VPS VP	50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
13/10/2025	1372275/25-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2025	1372275/25-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2025	Seretide Spray: VPS 9. Reações adversas	VPS VP	25 MCG + 125 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 250 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV 25 MCG + 50 MCG SUS AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + VALV
							Seretide Diskus: VPS 4. Contraindicações 9. Reações adversas VP 3.quando não devo usar este medicamento?	VPS VP	50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
02/04/2026	0322221/26-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2026	0322221/26-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2026	VPS: I. Identificação do Medicamento III. Dizeres Legais VP: I. Identificação do Medicamento III. Dizeres Legais	VPS VP	50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES
03/07/2026	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	03/07/2026	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	03/07/2026	VPS: III. Dizeres Legais VP: III. Dizeres Legais	VPS VP	50 MCG + 100 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 28 DOSES 50 MCG + 250 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES 50 MCG + 500 MCG PO INAL CT STR X 60 DOSES

		60/12			60/12				

VP = Versão do paciente
VPS = versão do profissional de saúde