DISPOSICIÓN Nº 4629

BUENOS AIRES, 01 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004131-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS 100 – 250 – 500 mcg / SALMETEROL – PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50/100 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 100 mcg; 50/250 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 250 mcg; 50/500 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 500 mcg; aprobada por Certificado Nº 48.060.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 190 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS 100 – 250 – 500 mcg / SALMETEROL – PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50/100 mcg:

Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 100 mcg; 50/250 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 250 mcg; 50/500 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 500 mcg, aprobada por Certificado Nº 48.060 y Disposición Nº 4047/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, cuyos textos constan de fojas 94 a 147.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4047/99 los prospectos autorizados por las fojas 94 a 111, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.060 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la

DISPOSICIÓN Nº 4629

Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004131-14-8

DISPOSICIÓN Nº. 4629

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..4..6..2..9.... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.060 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SERETIDE DISKUS 100 – 250 – 500 mcg / SALMETEROL – PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50/100 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 100 mcg; 50/250 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 250 mcg; 50/500 mcg: Salmeterol base (como hidroxinaftoato) 50 mcg – Propionato de fluticasona (micronizado) 500 mcg,.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4047/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011652-98-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5894/11.-	Prospectos de fs. 94 a 147, corresponde desglosar de fs. 94 a 111.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, Titular del Certificado de Autorización Nº 48.060 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....01 JUL 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-004131-14-8

DISPOSICIÓN Nº 4629

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

SERETIDE® DISKUS® 100 - 250 - 500 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta — Industria Inglesa

FÓRMULA:
Cada dosis contiene:

	50/100 mcg	50/250 mcg	50/500 mcg
Salmeterol base (como hidroxinaftoato)	50 mcg	50 mcg	50 mcg
Propionato de fluticasona (micronizado)	100 mcg	250 mcg	500 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatador de acción prolongada. (Código ATC: R03AK06).

INDICACIONES:
Asma
SERETIDE® Diskus® está indicado en el tratamiento regular del asma cuando el uso de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado) haya demostrado ser apropiado:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda"

o

- pacientes adecuadamente controlados con agonista β_2 de acción prolongada y con un corticosteroide inhalado.

Nota: **SERETIDE® Diskus® 50 microgramos/100 microgramos** no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
SERETIDE® Diskus® está indicado en el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con un VEF_1 <60% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Propiedades farmacodinámicas:

Estudios clínicos con **SERETIDE®** en Asma:
Un estudio de 12 meses de duración (Gaining Optimal Asthma Control, estudio GOAL), investigó la eficacia y la seguridad de **SERETIDE®** comparado con corticosteroides inhalatorios solos (propionato de fluticasona) en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, para determinar si los niveles predefinidos de control de asma eran alcanzables.. La dosis se incrementó cada 12 semanas hasta alcanzar el "Control total del asma"** o alcanzar la máxima dosis posible de la medicación en estudio. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con **SERETIDE®** que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) solos y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 95 MESA DE ENTRADAS

"Buen control del asma" se observó antes con **SERETIDE®** que con corticosteroides inhalatorios solos. El tiempo de tratamiento en el que el 50% de los pacientes alcanzaron su primera semana de "Buen Control" fue de 16 días para el grupo tratado con **SERETIDE®** comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados solos. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamentes, el tiempo en el que se alcanzó su semana de "Buen Control" fue de 16 días en el grupo tratado con **SERETIDE®** comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados solos.

Los resultados generales del estudio mostraron:

Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio				
Tratamiento previo estudio	**Salmeterol / Fluticasona**		**Propionato de fluticasona**	
	BC	**CT**	**BC**	**CT**
No CI (solo agonistas β adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
Dosis bajas de CI (>500-1.000 microgramos de diproionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
Dosis medias de CI (>500-1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento	71%	41%	59%	28%

*"Buen control del asma": Síntomas ocasionales o uso de agonistas β_2 de corta duración o menos del 80% de la función pulmonar del predicho, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.
**"Control total del asma": Ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas β_2 de corta duración de acción, función pulmonar igual o superior del 80% del predicho, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que 50/100 microgramos de **SERETIDE®** dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma persistente moderado en los que se considere esencial alcanzar el control rápidamente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Se ha realizado un estudio doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, de 318 pacientes con asma persistente, de edad igual o superior a 18 años, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis dobles) de **SERETIDE®** durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar la dosis de cada concentración de **SERETIDE®** durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones:6 (3%) vs 1 (<1%); calambres musculares: 6 (3%) vs 1 (>1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [ej., candidiasis oral: 6 (6%) vs 16 (8%), ronquera: 2 (2%) vs 4 (2%)] cuando se compara con la pauta posológica habitual de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista debe tenerse en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

cuenta si se considera doblar la dosis de **SERETIDE®** en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (14 días).

Estudios clínicos con **SERETIDE®** en EPOC:
El estudio TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) fue un estudio de 3 años de duración para evaluar el efecto del tratamiento con **SERETIDE® Diskus®** 50/500 mcg dos veces al día, salmeterol diskus 50 mcg dos veces al día, propionato de fluticasona diskus 500 mcg dos veces al día o placebo en todas las causas de mortalidad en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con un nivel basal (pre-broncodilatador) de VEF_1<60% del normal predicho fueron randomizados para recibir la medicación a doble ciego. Durante el estudio, se les permitió a los pacientes utilizar el tratamiento habitual para EPOC con la excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroides sistémicos de acción prolongada. La sobrevida a los 3 años se determinó para todos los pacientes a pesar de la discontinuación de la medicación del estudio. El criterio de evaluación primario fue la reducción de todas las causas de mortalidad a los 3 años para **SERETIDE®** vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	Propionato de Fluticasona N = 1.534	**SERETIDE®** 50/500 N = 1.533
Todas las causas de mortalidad a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Índice de riesgo 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]
Índice de riesgo **SERETIDE®** 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 no significativo de la comparación primaria de eficacia, luego de 2 análisis interinos, estratificado por status fumador.

Hubo una tendencia hacia una mayor sobrevida en sujetos tratados con **SERETIDE®** comparado con placebo a los 3 años, sin embargo esto no alcanzó un nivel estadísticamente significativo p ≤0,05.
El porcentaje de pacientes que murieron dentro de los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona y 4,7% para **SERETIDE®**.
El número promedio de exacerbaciones moderadas a severas por año fue significativamente reducida con **SERETIDE®** comparado con el tratamiento con salmeterol, propionato de fluticasona y placebo (tasa promedio en el grupo con **SERETIDE®** 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de propionato de fluticasona y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a severas del 25% (IC del 95%: 19% a 31%; p <0,001) comparado con placebo, del 12% comparado con salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, p=0,002) y del 9% comparado con propionato de fluticasona (IC del 95%: 1% a 16%, p=0,024).
El salmeterol y el propionato de fluticasona redujeron significativamente los índices de exacerbaciones comparados con placebo en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; p <0,001) y en un 18% (IC del 95%: 11% a 24%; p <0,001) respectivamente.
La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (del inglés – Health Related Quality of Life) medida con el cuestionario respiratorio St George´s (SGRQ) mejoró por todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. El promedio de mejora en los tres años para **SERETIDE®** comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC del 95%: -4,1 a -2,1; p <0,001), comparado con salmeterol fue de -2,2 unidades (p <0,001) y comparado con propionato de fluticasona fue de -1,2 unidades (p=0,017). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.
La probabilidad estimada en 3 años de tener neumonía informada como un evento adverso fue de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona y 19,6% para **SERETIDE®** (índice de riesgo **SERETIDE®** vs. Placebo: 1,64, IC del 95%: 1,33 a 2,01, p <0,001). No hubo diferencia significativa en muertes relacionadas a neumonía; las muertes durante el tratamiento

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 97 MESA DE ENTRADAS

adjudicadas principalmente a neumonía fueron 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona y 8 para **SERETIDE®**. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% propionato de fluticasona y 6,3% **SERETIDE®**; índice de riesgo para **SERETIDE®** vs. Placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, p=0,248).

Los ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 12 meses de duración han mostrado que el uso regular de **SERETIDE®** Diskus® 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la sensación de ahogo y la utilización de medicación de rescate.

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de **SERETIDE®** 50/250 microgramos dos veces al día con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con VEF_1 inferior al 50% del teórico e historia de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves fueron definidas como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalizaciones de los pacientes.

Los ensayos tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas en el que todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con salmeterol/PF 50/250 microgramos para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de la aleatorización a la fase ciega de 52 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 con salmeterol/PF 50/250 microgramos (total ITT n=776) o salmeterol (total ITT n=778). Antes de la pre-inclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas beta2 y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas β_2 orales, y preparaciones con teofilina no fueron permitidos durante el periodo de tratamiento. Se permitió el uso de corticosteroides orales y antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC según las directrices específicas para su uso. Los pacientes utilizaron salbutamol cuando fue necesario a lo largo de los estudios.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con **SERETIDE®** 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales, y VEF_1 previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a **SERETIDE®** 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de **SERETIDE®** 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7%) en el grupo de **SERETIDE®** 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con **SERETIDE®** 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con **SERETIDE®** 50/500 microgramos dos veces al día.

<u>"Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial" (SMART)</u>

El estudio SMART es un estudio multi-céntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, de 28 semanas de duración, realizado en EEUU, en el que se trataron aleatoriamente 13.176 pacientes con salmeterol (50 microgramos dos veces al día) y 13.179 pacientes con placebo, además de recibir su tratamiento habitual para el asma. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si tenían al menos 12 años, asma, y si actualmente estaban usando medicación para el asma (pero no LABAs). Se recogieron los datos del uso basal de corticosteroides inhalados en el momento de comenzar el estudio, aunque no era necesario para el mismo. El criterio de eficacia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENTRADAS

primario en el estudio SMART fue la determinación, de forma combinada, del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida.

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

Grupo de pacientes	Número de criterios de eficacia primarios / Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Todos los pacientes	50/13.176	36/13.179	1,4 (0,91 ; 2,14)
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Pacientes afro-americanos	**20/2.366**	**5/2.319**	**4,10 (1,54; 10,90)**

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 9%)

Hallazgos fundamentales en el estudio SMART en función del uso de corticosteroides inhalados en el período basal: Criterio de eficacia secundarios.

	Número de criterios de eficacia secundarios / Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Muertes relacionadas con problemas respiratorios			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88 ; 5,94)

Combinación de muertes relacionadas con asma y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	**21/7.049**	**9/7.041**	**2,39 (1,10 ; 5,22)**
Muertes relacionadas con el asma			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	9/7.049	0/7.041	*

(*=no se puede calcular porque no hay acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95% .Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población). Los criterios de eficacia secundarios combinados de todas las causas de muerte o acontecimientos con riesgo para la vida, todas las causas de muerte, o todas las causas de hospitalización, no alcanzaron significación estadística en toda la población.

Mecanismo de acción:

Glaxo SmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

SERETIDE® contiene salmeterol y propionato de fluticasona que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β_2 adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.

Salmeterol da lugar a una broncodilatación más prolongada, que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos convencionales de corta duración de acción.

Propionato de fluticasona:

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea a nivel pulmonar que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, sin las reacciones adversas observadas cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

Propiedades farmacocinéticas:

Cuando salmeterol y propionato de fluticasona se administraron en combinación por vía inhalatoria, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando los fármacos se administraron por separado. Por consiguiente, en lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

Salmeterol:
El salmeterol actúa localmente en el pulmón y, por lo tanto, los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, solamente hay datos limitados sobre la farmacocinética del salmeterol debido a la dificultad técnica de valorar sus niveles plasmáticos, dado que las dosis terapéuticas dan concentraciones plasmáticas bajas (de unos 200 pg/ml o menos) cuando se inhalan.
Propionato de fluticasona:

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía aproximadamente 5-11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado.En los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado.
La absorción sistémica del propionato de fluticasona ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente sin embargo a la exposición sistémica, debido a la baja solubilidad acuosa y a un metabolismo pre-sistémico, dando como resultado una disponibilidad por vía oral de menos del 1%. Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.
La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un clearance plasmático elevado (1.150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas.
La unión con las proteínas plasmáticas es del 91%.
El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 en un derivado carboxílico inactivo. Se ha hallado también en las heces ortos metabolitos no identificados.
El clearance renal del propionato de fluticasona es insignificante. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

Datos preclínicos sobre seguridad

El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona administrados

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

por separado, fue la aparición de efectos atribuidos a acciones farmacológicas exageradas.

En los estudios de reproducción con animales, los glucocorticosteroides han demostrado inducir malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para humanos a las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales con hidroxinaftoato de salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad embriofetal solamente con niveles de exposición elevados. Tras la administración conjunta, se hallaron mayores incidencias de transposición de la arteria umbilical y de osificación incompleta del hueso occipital en ratas que recibieron dosis asociadas a anormalidades conocidas inducidas por glucocorticoides.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
SERETIDE® Diskus® es solamente para inhalación oral.
Debe explicarse a los pacientes que **SERETIDE® Diskus®** tiene que utilizarse con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando están asintomáticos.
Los pacientes deben ser evaluados regularmente por un médico, de manera que las dosis de **SERETIDE®** que están recibiendo continúen siendo las óptimas, sólo debiendo cambiarse por indicación médica. **Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticoesteroide por vía inhalatoria.** Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β_2 de acción prolongada podrían recibir **SERETIDE®** una vez al día si, a criterio de su médico, éste fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Los pacientes deben recibir la dosis de **SERETIDE®** que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Los médicos deben conocer que, en pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como otros esteroides inhalados a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 microgramos de propionato de fluticasona equivalen aproximadamente a 200 microgramos de dipropionato de beclometasona (conteniendo CFC) o budesonida. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas:

Asma:
Adultos y mayores de 12 años:
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día
o bien
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día
o bien
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día.

Niños mayores de 4 años:
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día.
La dosis máxima permitida en niños es de 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos sobre el uso de **SERETIDE®** en niños de menos de 4 años de edad.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día o bien

Grupos especiales de pacientes:
No es necesario ajustar la dosis de los pacientes ancianos ni tampoco en presencia de compromiso renal. No hay datos disponibles para el uso en pacientes con alteración en la función hepática.

CONTRAINDICACIONES:
SERETIDE® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
SERETIDE® Diskus® no es para aliviar los síntomas agudos del asma, para eso se necesita un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Deberá aconsejarse a los pacientes que dispongan de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque agudo de asma.
Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con **SERETIDE®** durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.
Durante el tratamiento con **SERETIDE®** pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con **SERETIDE®**.

El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para controlar los síntomas de asma indica que el control de la enfermedad ha disminuido y los pacientes deben ser examinados por un médico.
Un deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente amenazador para la vida y el paciente deberá ser reevaluado por el médico inmediatamente. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de **SERETIDE®**. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de **SERETIDE®** (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con **SERETIDE®**.

El tratamiento con **SERETIDE®** no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.

Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, **SERETIDE®** se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar.

Raramente, **SERETIDE®** puede causar arritmias cardiacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Por este motivo, **SERETIDE®** debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 102 DE ENTRADAS

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradojal, aumentando de forma inmediata la sibilancia tras la administración. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de **SERETIDE®** Diskus®, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

SERETIDE® Diskus® contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescriptas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descripto casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (Ver **INTERACCIONES**).

Hubo un aumento de notificaciones de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) en el estudio TORCH en pacientes con EPOC que recibieron **SERETIDE®** 50/500 microgramos dos veces al día comparado con placebo así como en los estudios SCO40043 y SCO100250 que comparan una dosis más baja de **SERETIDE®** no autorizada para el tratamiento de la EPOC, 50/250 microgramos dos veces al día, con 50 microgramos de salmeterol solo dos veces al día (Ver **REACCIONES ADVERSAS** y **Propiedades farmacodinámicas**). En todos los estudios se observó una incidencia de neumonía similar en el grupo **SERETIDE®**. En el estudio TORCH, los

Glaxo SmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de tasa corporal bajo (<25 kg/m^2) y los pacientes clasificados como muy graves (VEF_1<30 % del normal) tuvieron mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del tratamiento. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con **SERETIDE®**.

Los datos de un amplio ensayo clínico ("Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial", SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con **SERETIDE®**.

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol (Ver **INTERACCIONES**).

Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente $\geq$ 1.000 microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. **Se debe reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

INTERACCIONES: Deben evitarse los β-bloqueantes, tanto no selectivos como selectivos, , a menos que haya motivos contundentes para utilizarlos.
El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona

Bajo circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al extenso metabolismo de primer paso y elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P_{450}3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la $C_{máx}$ y 15 veces el ABC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solo (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la vida media de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inhibidores moderados del CYP3A4

La administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1,4 veces la $C_{máx}$ y 1,2 veces el ABC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:
No hay datos en humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del salmeterol o propionato de fluticasona en fertilidad.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

Embarazo:
Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300 - 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores beta-2-adrenérgicos y glucocorticosteroides (Ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

La administración de **SERETIDE®** durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.
Se debe utilizar la dosis mínima efectiva de propionato de fluticasona para mantener un adecuado control del asma.

Lactancia:
Se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna.

Los estudios han demostrado que salmeterol y propionato de fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **SERETIDE®** tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS:
Como **SERETIDE® Diskus®** contiene salmeterol y propionato de fluticasona, pueden esperarse el tipo y seriedad de las reacciones adversas asociadas con cualquiera de ellos. No hubo evidencia de eventos adversos adicionales luego de la administración concomitante de los dos compuestos.

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se han identificado a partir de los datos de ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo.

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
	Neumonía	Frecuentes [1,3,5]
	Bronquitis	Frecuentes [1,3]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Raras
Trastornos endócrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el	Raras[4]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

4629

	crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalemia	Frecuentes[3]
	Hiperglucemia	Poco frecuentes[4]
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes[1]
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras[4]
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Nasofaringitis	Muy frecuentes[2,3]
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera / Disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes[1,3]
	Broncoespasmo paradojal	Raras[4]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes[1,3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes[1,3]
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes

[1]Notificado frecuentemente con placebo
[2]Notificado muy frecuentemente con placebo
[3]Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años
[4]Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
[5]Ver **Propiedades farmacodinámicas**

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β_2,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse haciendo gargarismos con agua tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con **SERETIDE® Diskus®**.

Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e irritabilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN:
La información disponible referente a la sobredosificación con **SERETIDE®** salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación:
Los síntomas y signos de una sobredosis con salmeterol son temblor, cefaleay taquicardia. Los antídotos preferidos son los β-bloqueantes cardioselectivos, que deben utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con **SERETIDE®** debe abandonarse debido a una sobredosis del componente β-agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides. También puede aparecer hipocalemia y debe considerarse la reposición de potasio.

Aguda: La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria de la función suprarrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera típicamente dentro de los pocos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma
Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** riesgo de supresión suprarrenal. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. En casos de sobredosificación de propionato de fluticasona, puede continuarse la terapia con **SERETIDE®** con una posología adecuada para el control de los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Instrucciones de empleo del Diskus®
El **Diskus®** libera un polvo que es inhalado a los pulmones.
El dispositivo se abre y se activa deslizando la palanca. A continuación, se coloca la boquilla en la boca y se cierran los labios sobre ella. Se inhala la dosis y se cierra el dispositivo.
Un indicador numérico en el **Diskus®** indica la cantidad de dosis que quedan.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 28 y 60 dosis.

CONSERVACIÓN:
A una temperatura inferior a los 30°C. Mantener en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 48.060.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

4629

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

SmPC España – Abril 2013
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

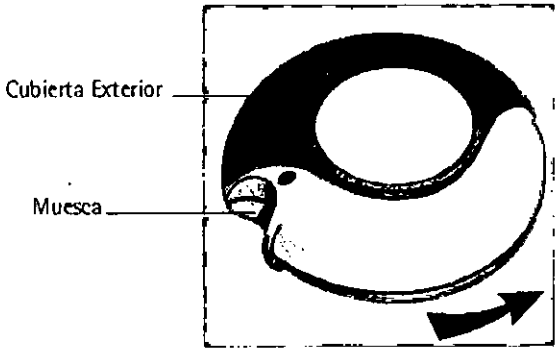
A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS
4629

Folleto Instructivo

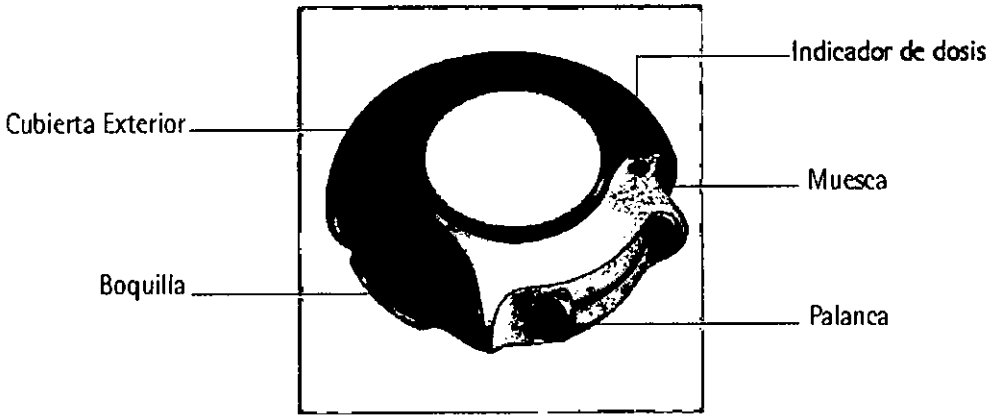
El inhalador multidosis contiene 60 dosis individualmente protegidas de su medicamento, en forma de polvo. Cada dosis se mide exactamente y está higiénicamente protegida. El **Diskus®** no requiere mantenimiento ni debe rellenarse.

Como funciona su inhalador **Diskus®**: Al deslizar la palanca se abre un pequeño orificio que deja disponible una dosis para ser inhalada. Cuando se cierra el **Diskus®**, la palanca vuelve automáticamente a su posición original, lista para la siguiente dosis.

1- Posición cerrada:
Una vez que ha sacado su inhalador **Diskus®** del envase, éste se encuentra en posición cerrada.



2- Posición abierta:
El inhalador **Diskus®** contiene 60 dosis de su medicación (**SERETIDE®**). El indicador de dosis exhibe cuantas dosis quedan en el dispositivo. Las últimas 5 dosis (del 5 al 0) aparecerán en color rojo, avisándole que le quedan unas pocas dosis.



Como usar su inhalador Diskus®
El **Diskus®** es fácil de usar. Cuando necesite una dosis sólo debe seguir los 5 pasos simples ilustrados a continuación:

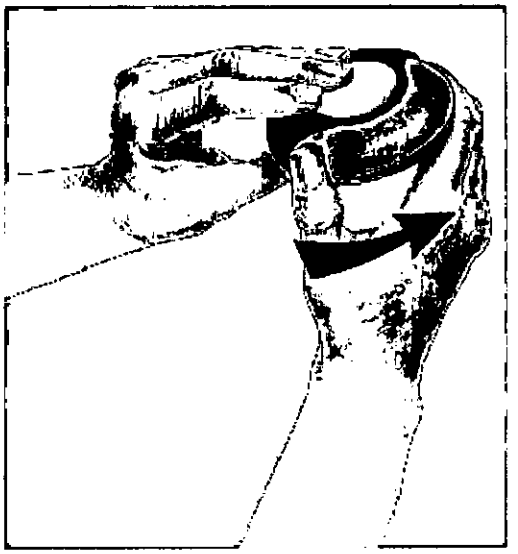
1- Abrir 2- Deslizar 3- Inhalar 4- Cerrar 5- Enjuagar

Deslizando la palanca de su **Diskus®** abre un pequeño orificio en la boquilla y libera una dosis, listo para que la inhale. Al cerrar el **Diskus®**, la palanca retrocede a su posición original automáticamente, listo para su siguiente dosis cuando la necesite. La caja exterior protege su **Diskus®** cuando no está en uso.

1- Abrir:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Lavagnue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Para abrir el **Diskus®** sujete la cubierta exterior con una mano y coloque el pulgar de la otra mano en la muesca. Empuje con el pulgar en el sentido que indica la flecha hasta llegar al tope.

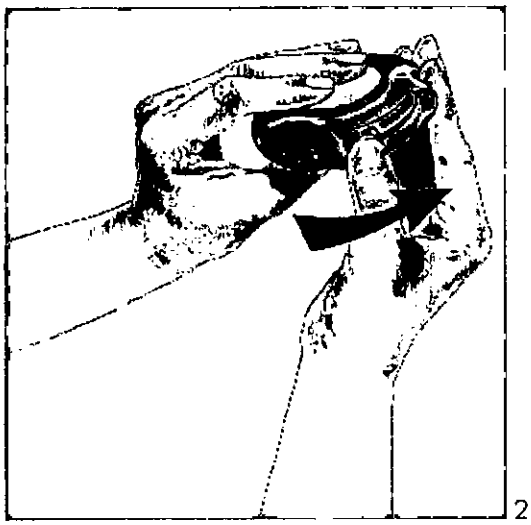


1

4629

2- Deslizar: Sujete el **Diskus®** con la boquilla dirigida hacia Ud. Deslice la palanca alejándola de Ud. hasta llegar al tope donde escuchará un "clic". El inhalador **Diskus®** está listo para usar.

Atención: No juegue con la palanca, dado que cada vez que la desliza, se libera una nueva dosis.

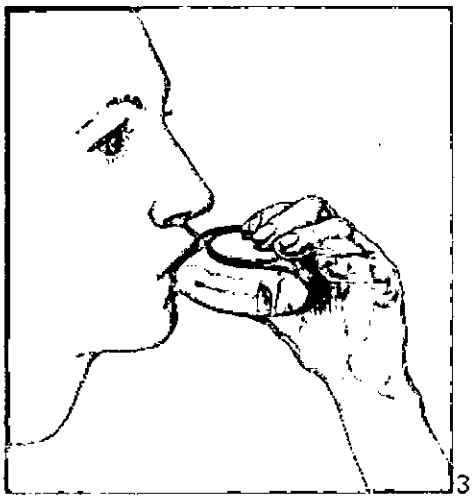


2

3- Inhalar:
- Mantenga el **Diskus®** alejado de la boca. Espire el aire al máximo sin que le sea molesto. No respire nunca dentro del **Diskus®**.
- Coloque la boquilla entre los labios. Inhale rápido y profundamente a través del **Diskus®**, y no por la nariz.
- Retire el **Diskus®** de la boca.
- Mantenga la respiración durante 10 segundos o tanto tiempo como le sea posible, sin que le resulte incómodo.
- Espire lentamente.

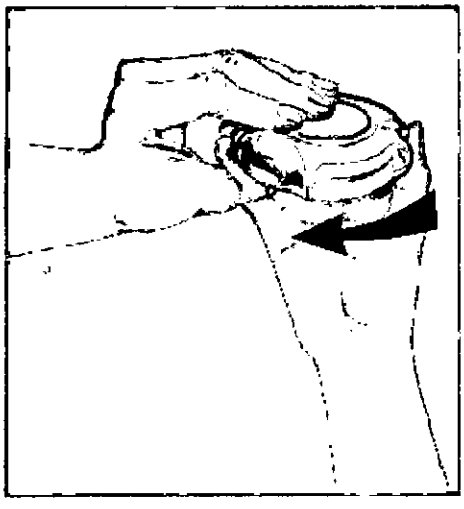
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T.
FOLIO
111
MESA DE ENTRADAS



3

4- Cerrar:
Para cerrar el **Diskus®** ponga el pulgar en la muesca y llévelo hacia Ud. hasta el tope, como indica la flecha.
Cuando cierre el **Diskus®** escuchará un "clic". La palanca vuelve automáticamente a su posición original.
El **Diskus®** estará listo para ser utilizado nuevamente.



4

5- Enjuagar:
Luego, enjuague su boca con agua, sin tragarla.

IMPORTANTE:
- Mantenga seco el inhalador.
- Manténgalo cerrado cuando no lo utilice.
- No respire nunca dentro del **Diskus®**.
- Solamente deberá accionar la palanca cuando Ud. esté listo para aplicarse una dosis.
- No exceda la dosis prescripta.
- Mantenga el **Diskus®** fuera del alcance de los niños.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571