



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 14132

BUENOS AIRES, 26 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010957-16-2 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR: SERETIDE DISKUS 100: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg; SERETIDE DISKUS 250: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg; SERETIDE DISKUS 500 mcg: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg; aprobada por Certificado N° 48.060.

UP

1

R



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

14132

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 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

14132

SERETIDE DISKUS / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR: SERETIDE DISKUS 100: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg; SERETIDE DISKUS 250: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg; SERETIDE DISKUS 500 mcg: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg; aprobada por Certificado N° 48.060 y Disposición N° 4047/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, cuyos textos constan de fojas 265 a 279, 288 a 302 y 311 a 325, para los prospectos y de fojas 280 a 287, 303 a 310 y 326 a 333, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4047/99 los prospectos autorizados por las fojas 265 a 279 y la información para el paciente autorizada por las fojas 280 a 287, 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 N° 48.060 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1413

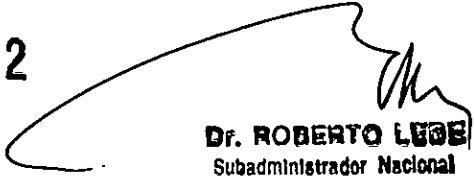
ARTICULO 4º Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010957-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

14132


Dr. ROBERTO LUCE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 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 N°.....**14132** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR: SERETIDE DISKUS 100: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg; SERETIDE DISKUS 250: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg; SERETIDE DISKUS 500 mcg: SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4047/99.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el	Anexo de Disposición N° 10875/15.	Prospectos de fs. 265 a 279, 288 a 302 y 311 a

R

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

paciente.		325, corresponde desglosar de fs. 265 a 279. Información para el paciente de fs. 280 a 287, 303 a 310 y 326 a 333, corresponde desglosar de fs. 280 a 287.-
-----------	--	---

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

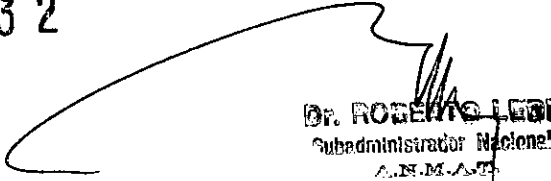
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, Titular del Certificado de Autorización N° 48.060 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....**26 DIC. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-010957-16-2

DISPOSICIÓN N°

14132

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



44132
26 DIC. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

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 Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Adrenérgicos en combinación con otras drogas. (Código ATC: R03AK06).

INDICACIONES

Asma

Está indicado en el tratamiento regular del asma cuando el empleo de una combinación (un agonista β₂ de acción prolongada y un corticosteroide inhalado) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ de acción corta administrados "a demanda"

ó

- pacientes adecuadamente controlados con agonista β₂ de acción prolongada y con un corticosteroide inhalado.

Nota: **Salmeterol 50 microgramos / Propionato de fluticasona 100 microgramos** polvo para inhalar no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con un VEF₁ <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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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 β₂ 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 β₂ adrenérgicos convencionales de duración de acción corta.

Propionato de fluticasona

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

14132

acción antiinflamatoria glucocorticoidea a nivel pulmonar, que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos reacciones adversas que las observadas cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos con Salmeterol / Propionato de Fluticasona en Asma

Se ha realizado un estudio de 12 meses de duración (Gaining Optimal Asthma Control, estudio GOAL), en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el cual se comparó la eficacia y la seguridad de Salmeterol / Propionato de Fluticasona con corticosteroides inhalatorios en monoterapia (propionato de fluticasona), para determinar si los niveles predefinidos de control del asma eran alcanzables. La dosis se incrementó cada 12 semanas hasta alcanzar el "Control total"*** o alcanzar la máxima dosis de la medicación. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con Salmeterol / Propionato de Fluticasona que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

*Un "Buen control del asma" fue alcanzado mas rápidamente con Salmeterol / Propionato de Fluticasona que con corticosteroides inhalatorios en monoterapia. 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de "Buen Control" fue de 16 días en el grupo tratado con Salmeterol / Propionato de Fluticasona comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

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 al estudio	Salmeterol / Fluticasona		Propionato de fluticasona	
	BC	CT	BC	CT
No CI (solo agonistas β_2 adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
Dosis bajas de CI (≤ 500 microgramos de dipropionato 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: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayores a 1 (la puntuación de síntomas = 1 se define como "síntoma de corta duración durante el día"), uso de agonistas β_2 de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

***"Control total" del asma: Ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas β_2 de corta duración de acción, igual o superior al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

14132

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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 [e.g., 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 cuenta si se considera doblar la dosis de Salmeterol / Propionato de Fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (14 días).

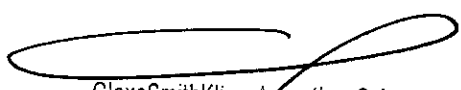
Estudios clínicos con Salmeterol / Propionato de Fluticasona en EPOC

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) fue un estudio de 3 años de duración para evaluar el efecto del tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 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 VEF₁ <60% del 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 de todos los pacientes se determinó a pesar de la posible 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	Propionato de Fluticasona N = 1.534	Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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

¹Valor p no significativo de la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis *long-rank*, luego de 2 análisis intermedios, estratificado por status fumador.

Hubo una tendencia hacia una mayor sobrevida en sujetos tratados con Salmeterol / Propionato de Fluticasona comparado con placebo a los 3 años, sin embargo esto no alcanzó un nivel estadísticamente significativo p \leq 0,05.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona.

El número promedio de exacerbaciones moderadas a severas por año fue significativamente reducido con Salmeterol / Propionato de Fluticasona comparado con el tratamiento con salmeterol, propionato de fluticasona y placebo (tasa promedio en el grupo con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. El promedio de mejora en los tres años para Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona (índice de riesgo Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 adjudicadas a neumonía fueron 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona y 8 para Salmeterol / Propionato de Fluticasona. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% propionato de fluticasona y 6,3% Salmeterol / Propionato de Fluticasona; índice de riesgo para Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de EPOC en la Unión Europea) 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 β_2 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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, $p < 0,001$;

132

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Spasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA (M.P. 11101)
APODERADA

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 VEF₁ previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día.

14132

"Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial" (SMART)

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 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	1,40 (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 95%)

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	
<u>Muertes relacionadas con problemas respiratorios</u>			
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)

<u>Combinación de muertes relacionadas con asma y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida</u>			
Pacientes que utilizan corticosteroides	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60 ; 2,58)

inhalados			
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	*

14132

(* = 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.

Población pediátrica

En el ensayo SAM101667, realizado en 158 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años de edad, con asma sintomática, la combinación de salmeterol/propionato de fluticasona es igualmente eficaz que aumentar la dosis de propionato de fluticasona al doble respecto al control de los síntomas y la función pulmonar. Este estudio no fue diseñado para investigar el efecto sobre las exacerbaciones.

En un ensayo de 12 semanas de duración realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=257] tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 o con 50 microgramos de salmeterol + 100 microgramos de propionato de fluticasona, ambos dos veces al día, en ambos brazos de tratamiento experimentaron un aumento de un 14% en la tasa de pico de flujo espiratorio así como mejoras en la puntuación de los síntomas y en el uso de salbutamol de rescate. No hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento. No hubo diferencias en los parámetros de seguridad entre los dos brazos de tratamiento.

La seguridad fue la variable principal en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=203] con asma persistente y sintomáticos con corticosteroides inhalados. Los niños recibieron o bien salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) en monoterapia dos veces al día. Dos niños en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños en el de propionato de fluticasona abandonaron el estudio debido al empeoramiento del asma. Tras 12 semanas ningún niño, en cualquiera de los brazos de tratamiento, tuvo una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja.

No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los brazos de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:

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 predictivos 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 entre un 5 y un 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 del citocromo P450 en un derivado carboxílico inactivo. Se ha hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

El clearance renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

Población pediátrica

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron datos de 9 ensayos clínicos controlados con diferentes dispositivos (Diskus[®], inhalador de dosis fija) que incluyó a 350 pacientes con asma y edades comprendidas entre los 4 y los 77 años de edad (174 pacientes de 4 a 11 años de edad) se observó que la exposición sistémica a propionato de fluticasona fue mayor tras el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 en comparación con propionato de fluticasona Diskus[®] 100. Ratio de la media geométrica [IC 90%] de la comparación de salmeterol/propionato de fluticasona vs. propionato de fluticasona Diskus[®] en las poblaciones de niños y adolescentes/adultos.

Tratamiento (test vs.ref)	Población	ABC	C _{max}
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus [®] 50/100 Propionato de fluticasona Diskus [®] 100	Niños (4-11 años de edad)	1,20 [1,06 - 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
Salmeterol/propionato de fluticasona Diskus [®] 50/100 Propionato de fluticasona Diskus [®] 100	Adolescentes/Adultos (≥ 12 años de edad)	1,52 [1,08 - 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]

En 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad con asma leve se evaluó el efecto de 21 días de tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona aerosol 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con Salmeterol / Propionato de Fluticasona aerosol, Salmeterol / Fluticasona aerosol con espaciador, y Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar (126 pg hr/mL [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/mL [IC 95%: 54, 200] y 110 pg hr/mL [IC 95%: 55, 219] respectivamente).

La exposición sistémica a propionato de fluticasona fue similar para Salmeterol / Propionato de Fluticasona aerosol con espaciador (107 pg hr/mL [IC 95%: 45,7, 252,2] y Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar (138 pg hr/mL [IC 95%: 69,3, 273,2]) pero menor para Salmeterol / Propionato de Fluticasona aerosol (24 pg hr/mL [IC 95%: 9,6, 60,2]).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración: vía inhalatoria.

Debe explicarse a los pacientes que deben usar diariamente Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando están asintomáticos.

Los pacientes deben ser evaluados regularmente por un médico, de manera que las dosis de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. 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. 4 1 3 2

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 ó bien

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día ó bien

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

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Salmeterol / Propionato de Fluticasona como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Salmeterol / Propionato de Fluticasona no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Salmeterol / Propionato de Fluticasona en dosis de 50 microgramos/100 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Población pediátrica

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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona en niños de menos de 4 años de edad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Adultos

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

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia renal. No hay datos disponibles para el uso en pacientes con alteración en la función hepática.

Utilización del Diskus®

El dispositivo se abre y se prepara deslizando la palanca. La boquilla se coloca en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación. Posteriormente cerrar el dispositivo.

CONTRAINDICACIONES

Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma, para estos se necesita un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta duración de acción. Deberá aconsejarse a los pacientes que dispongan de su medicación en todo momento para el alivio de los síntomas en un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona.

El aumento en la necesidad de utilizar medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona. 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona (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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona.

El tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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, Salmeterol / Propionato de Fluticasona se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.

Raramente, Salmeterol / Propionato de Fluticasona puede causar arritmias cardíacas, 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, Salmeterol / Propionato de Fluticasona debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalcemia 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.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2 , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 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 prescritas 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) (para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección "Población Pediátrica"). **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.**

14132

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito 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. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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 FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**). En todos los estudios se observó una incidencia de neumonía similar en el grupo Salmeterol / Propionato de Fluticasona. En el estudio TORCH, los pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de masa corporal bajo (<25 kg/m²) y los pacientes clasificados como muy graves (VEF₁<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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona.

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 **ACCION FARMACOLOGICA - 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona.

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 ≥ 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 debe considerar remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

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

Los β bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol.

Deben evitarse los β -bloqueantes, tanto no selectivos como selectivos, a menos que haya motivos contundentes para utilizarlos.

Como resultado de la terapia β_2 agonista, puede aparecer hipocalcemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β -adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al intenso metabolismo de primer paso hepático y elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables.

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 o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, 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_{max} 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.

14132

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.

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 β_2 adrenérgicos y glucocorticosteroides (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**).

La administración de Salmeterol / Propionato de Fluticasona durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.

En mujeres embarazadas 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 Salmeterol / Propionato de Fluticasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El Diskus[®] libera un polvo que es inhalado a los pulmones.

Un indicador numérico en el Diskus[®] indica la cantidad de dosis que quedan.

Para disponer de las instrucciones detalladas, (Ver **información para el paciente**)

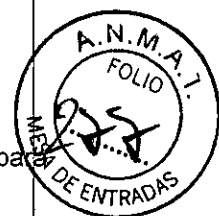
Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con salmeterol y propionato de fluticasona administrados 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 salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad embrifetal 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 anomalías conocidas inducidas por glucocorticoides.

Efectos en la habilidad de conducir y manejar maquinarias

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 13164
APODERADA



La influencia de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Como SERETIDE® diskus® contiene salmeterol y propionato de fluticasona, pueden esperarse reacciones adversas de naturaleza y seriedad asociadas con cualquiera de ellos. No hubo evidencia de reacciones adversas adicionales luego de la administración concomitante de los dos compuestos.

14132

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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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}
	Candidiasis esofágica	Raras
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 crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia	Frecuentes ³
	Hiper glucemia	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 14132
	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 paradójal	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

¹Notificado frecuentemente con placebo

²Notificado muy frecuentemente con placebo

³Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años

⁴Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

⁵Ver **-ACCIÓN FARMACOLÓGICA-Propiedades farmacodinámicas**

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β_2 , tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójal, con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójal responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y / o cepillándose los dientes con agua tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en boca y en garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar.

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.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scorserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19401
APODERADA



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

14132

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Salmeterol / Propionato de Fluticasona; no obstante, a continuación se detallan datos acerca de la sobredosis con salmeterol y/o propionato de fluticasona.

Los síntomas y signos de una sobredosis con salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia. Si el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona debe suspenderse debido a una sobredosis del componente β -agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides. También puede aparecer hipocalcemia y por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar 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. Esto no requiere una acción de emergencia ya que la función suprarrenal normal se recupera en pocos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Se debe realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se establece, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** riesgo de supresión suprarrenal).

En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Salmeterol / Propionato de Fluticasona 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, a otros centros de intoxicaciones.

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 N° 48.060.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

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 – Marzo 2015.

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°...../...

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassezza
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18401
APODERADA



PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

14132

VENTA BAJO RECETA

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos, aún cuando los síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta alguna reacción, hable con su médico. Esto incluye cualquier reacción adversa no listada en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto -punto 4").

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar y para qué se utiliza?
2. Que necesita saber antes de usar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
3. Cómo usar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
6. Contenido del envase e información adicional

1-¿Qué es Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar y para qué se utiliza?

SERETIDE® diskus® contiene dos principios activos, salmeterol y propionato de fluticasona:

- Salmeterol es un broncodilatador de larga duración. Los broncodilatadores ayudan a mantener abiertas las vías respiratorias en el pulmón, haciendo más fácil la entrada y salida de aire. Los efectos duran al menos 12 horas.
- Propionato de fluticasona es un corticosteroide que disminuye la inflamación e irritación de los pulmones.

El médico le ha prescrito este medicamento para ayudar a prevenir los problemas respiratorios tales como:

-Asma.

-Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, en una dosis de 50/500 microgramos, reduce el número de reagudizaciones de los síntomas de EPOC.

Usted debe utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar cada día, como le ha recomendado su médico. Esto asegurará que la medicación actúe correctamente en el control de su asma o EPOC.

Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar ayuda a impedir la falta de aire y sibilancias. Sin embargo, Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, no se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias. En tal caso, necesita utilizar su medicación de "rescate" de acción rápida, como salbutamol.

Debe llevar consigo en todo momento su medicación de rescate de acción rápida.

2- Que necesita saber antes de usar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar

No use Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar:

- Si es alérgico al salmeterol, propionato de fluticasona o a la lactosa monohidrato.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento si tiene:

- Alteraciones cardiacas incluyendo latido cardiaco rápido e irregular.
- Hiperactividad tiroidea.

Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA (L.P. 1340)
APODERADA

- Tensión arterial elevada.
- Diabetes mellitus (Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar puede aumentar los niveles de azúcar en sangre).
- Niveles bajos de potasio en sangre.
- Tuberculosis (TB) actual o en el pasado u otras infecciones del pulmón.

94132

Uso de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos medicamentos para el asma o los adquiridos sin receta. La razón es que, en algunos casos, Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar no debe ser administrado junto con otros medicamentos.

Informe a su médico si usted toma alguno de los siguientes medicamentos, antes de empezar a utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar:

- Betabloqueantes (tales como atenolol, propranolol, sotalol). Los betabloqueantes son utilizados en su mayor parte para tratar la hipertensión u otras afecciones cardíacas.
- Medicamentos para tratar infecciones (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina). Algunos de estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de propionato de fluticasona o salmeterol en su organismo. Esto puede aumentar su riesgo de padecer reacciones adversas con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, incluyendo latidos del corazón irregulares, o pueden empeorar las reacciones adversas.
- Corticosteroides (orales o inyectables). Si usted ha tomado estos medicamentos recientemente, esto puede aumentar el riesgo de que este medicamento afecte a su glándula suprarrenal.
- Diuréticos, también conocidos como medicamentos para orinar, usados para tratar la tensión arterial alta.
- Otros broncodilatadores (como salbutamol).
- Medicamentos que contienen xantina. Se usan a menudo para tratar el asma.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, si planea estarlo o si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar afecte a la capacidad de conducir o usar máquinas.

SERETIDE® diskus® **contiene lactosa.**

SERETIDE® diskus® contiene hasta 12,5 miligramos de lactosa en cada dosis. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

3. Cómo usar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- Utilice Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar todos los días, hasta que su médico le indique que deje de hacerlo. No exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte a su médico.
- No deje de tomar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar ni reduzca su dosis sin hablar antes con su médico.
- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar debe inhalarse a través de la boca hasta los pulmones.

Para Asma

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 microgramos: Una inhalación dos veces al día.
- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/250 microgramos: Una inhalación dos veces al día.
- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/500 microgramos: Una inhalación dos veces al día.

14132

Niños de 4 a 12 años de edad

- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 microgramos: Una inhalación dos veces al día.
- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar no está recomendado para uso en niños menores de 4 años de edad.

Para adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/500: Una inhalación dos veces al día.

Sus síntomas pueden llegar a estar bien controlados usando Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar dos veces al día. Si es así, su médico podrá decidir disminuir su dosis a una vez al día. La dosis puede cambiar a:

- una vez por la noche si tiene síntomas **nocturnos**,
- una vez por la mañana si tiene síntomas **diurnos**.

Es muy importante que siga las instrucciones de su médico sobre cuántas aplicaciones y con qué frecuencia debe tomar su medicación.

Si está utilizando Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar para tratar el asma, su médico querrá vigilar regularmente sus síntomas.

Si su asma empeora o tiene mayor dificultad para respirar, acuda a su médico enseguida.

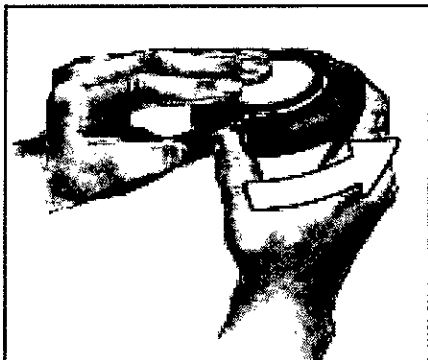
Puede notar más silbidos o sensación de ahogo más a menudo, o que tenga que utilizar su medicación de rescate con más frecuencia. Si le ocurre cualquiera de estas cosas, debe continuar utilizando Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, pero no aumente el número de aplicaciones. Su enfermedad respiratoria puede empeorar y enfermar gravemente. Acuda a su médico, puesto que puede que necesite un tratamiento adicional.

Instrucciones de uso

- Su médico debería enseñarle cómo utilizar su inhalador y periódicamente verificar cómo lo utiliza. El no utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar apropiadamente, ni como se le ha prescrito, puede tener como resultado que su asma o EPOC no mejore como debiera.
- El dispositivo diskus[®] contiene alvéolos que contienen Salmeterol / Propionato de Fluticasona en polvo.
- Hay un contador de dosis en la parte superior del diskus[®] que señala cuántas dosis quedan. Cuenta hacia atrás, hasta 0. Los números de 5 a 0 aparecerán en rojo para advertirle que quedan pocas dosis. Una vez que el contador marca 0, su inhalador está vacío.

Utilización de su inhalador

1. Para abrir el diskus[®], sujete la cubierta exterior con una mano y colocar el dedo pulgar de la otra mano en la muesca reservada para ello. Empujar con el dedo pulgar, alejándolo de usted, hasta llegar al tope donde escuchará un "clic". Esto abrirá un pequeño orificio en la boquilla.



2. Mantener el dispositivo con la boquilla hacia usted. Puede tomarlo con su mano derecha o izquierda. Deslizar la palanca, alejándola de usted hasta llegar al tope donde escuchará un "clic". Esto colocará la dosis de medicamento en la boquilla.



Cada vez que la palanca se desliza hacia atrás, se abre un alvéolo y la dosis queda preparada para ser inhalada. No jugar con la palanca ya que se abren alvéolos y se desperdicia medicamento.

3. Mantener el diskus[®] alejado de la boca. Expulsar el aire lo que razonablemente se pueda. No respirar dentro del diskus[®].

4. -Colocar la boquilla entre los labios; tomar aire progresiva e intensamente a través del diskus[®], no por la nariz.

-Sacar el diskus[®] de la boca.

-Mantener la respiración unos 10 segundos o tanto tiempo como sea posible.

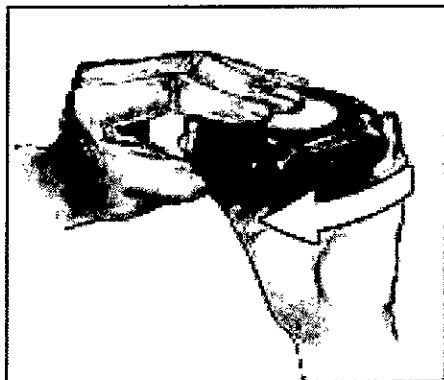
-Expulsar el aire lentamente.



5. Después enjuagar su boca con agua y escupirla y/o cepillarse los dientes. Esto puede ayudarle a prevenir ulceraciones en la boca y ronquera.

6. Para cerrar el diskus[®], poner el dedo pulgar en la muesca y deslizar la palanca hacia usted todo lo que pueda hasta escuchar un "clic".

La palanca automáticamente volverá a su posición original.



14132

El diskus® está listo para ser utilizado nuevamente.

Al igual que en todos los inhaladores, hay que asegurarse de que los niños que estén utilizando Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, usen correctamente la técnica de inhalación descripta anteriormente.

Limpieza de su inhalador

Para limpiarlo, pasar un pañuelo seco por la pieza bucal del diskus®.

Si usa más Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar del que debe

Es muy importante usar el inhalador tal y como le han indicado. Si accidentalmente usted ha tomado una dosis mayor de la recomendada, consulte a su médico. Puede notar que su corazón late más rápido de lo normal y sentir temblores. También puede tener mareo, dolor de cabeza, debilidad muscular y dolor en las articulaciones.

Si usted ha utilizado grandes dosis durante largos periodos de tiempo, debe pedir consejo a su médico. Esto es porque altas concentraciones de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar pueden reducir la cantidad de hormonas esteroideas producidas por la glándula suprarrenal.

Ante la eventualidad de una sobredosis consulte inmediatamente a su médico y 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 a otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó usar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar

Si olvida utilizar su inhalador, tome su siguiente dosis cuando esté previsto. No tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar

Es muy importante que utilice Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar todos los días tal como se le ha indicado. Siga tomándolo hasta que su médico le indique que finalice el tratamiento. No interrumpa bruscamente su tratamiento con Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Esto podría hacer que su respiración empeore.

Además, si deja de tomar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar de forma repentina o reduce su dosis, podría (muy raramente) causarle problemas en la glándula suprarrenal (insuficiencia suprarrenal), que algunas veces causa reacciones adversas.

Estos eventos adversos pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- Dolor de estómago
- Cansancio y pérdida del apetito, sensación de malestar.
- Malestar y diarrea
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza o somnolencia
- Bajos niveles de azúcar en su sangre
- Hipotensión y convulsiones (ataques)

Cuando su cuerpo se encuentra bajo situaciones de estrés tales como fiebre, traumatismo (por ejemplo accidente de tránsito), infección o cirugía, la insuficiencia suprarrenal puede empeorar y podría tener cualquiera de las reacciones adversas listadas anteriormente.

Si tiene cualquier reacción adversa consulte a su médico. Para prevenir estos síntomas, su médico puede prescribirle una dosis adicional de corticosteroides en comprimidos durante ese tiempo (como prednisona).

Si tiene cualquier otra pregunta sobre el uso del inhalador, pregunte a su médico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. Para reducir la aparición de reacciones adversas, su médico le prescribirá la menor dosis de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar que controle su asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Reacciones alérgicas: puede notar que su respiración, de repente, empeora después de utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Puede sufrir silbidos, tos o falta de aire. También puede notar picor, erupción (urticaria) e hinchazón (generalmente de la cara, labios, lengua o garganta). También puede sentir, de repente, que su corazón late muy rápido, sentir que pierde el conocimiento y mareo (que puede llevar al colapso o pérdida de la consciencia).

Si sufre estos efectos o si aparecen de repente después de utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, deje de utilizarlo y avise a su médico enseguida. Las reacciones alérgicas a Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar son poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas).

A continuación se enumeran otras reacciones adversas:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza, normalmente mejora al continuar con el tratamiento.
- Se han notificado aumentos del número de resfriados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas)

- Aftas (picazón, aparición de úlceras de color amarillo crema) en la boca y la garganta. También dolor en la lengua, voz ronca e irritación de garganta. Enjuagar la boca con agua y escupirla y/o cepillarse los dientes inmediatamente después de cada dosis de medicamento puede ayudarle. Su médico puede prescribirle medicación antifúngica para el tratamiento de las aftas (para el tratamiento de infecciones por hongos).
- Dolor, inflamación en las articulaciones y dolor muscular.
- Calambres musculares.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

- Neumonía y bronquitis (infección pulmonar). Informe a su médico si nota alguno de los siguientes síntomas: aumento de la producción de esputo, cambio en el color del esputo, fiebre, escalofríos, aumento de la tos, aumento de la dificultad respiratoria.
- Hematomas y fracturas.
- Inflamación de los senos paranasales (sensación de tensión o congestión en la nariz, mejillas y detrás de los ojos, a veces con un dolor pulsátil).
- Reducción de los niveles de potasio en sangre (puede sentir latidos del corazón irregulares, debilidad muscular, calambres).

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas)

- Aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre (hiperglucemia). Si padece diabetes, será necesario controlar sus niveles de azúcar en sangre con mayor frecuencia y ajustar su tratamiento diabético habitual en caso de necesidad.
- Cataratas (opacidad del cristalino del ojo).
- Ritmo cardíaco muy rápido (taquicardia).
- Sentir temblores y un ritmo cardíaco rápido o irregular (palpitaciones). Estas reacciones adversas son habitualmente inofensivas y disminuyen cuando se continúa con el tratamiento.
- Dolor en el pecho.



- Sensación de preocupación (ocurre principalmente en niños).
- Trastornos del sueño.
- Erupción cutánea.
- Erupción alérgica en la piel.

Raras (pueden afectar a menos de 1 de cada 1.000 personas)

- Dificultad respiratoria (o sibilancias) que empeoran justo después de utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Si esto sucede, deje de utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Utilice su aerosol de "rescate" de acción rápida para mejorar su respiración y avise a su médico enseguida.
- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar puede aumentar la producción normal de hormonas esteroideas, particularmente si ha estado tomando altas dosis durante largos periodos de tiempo. Los efectos incluyen:
 - Retraso en el crecimiento en niños y adolescentes.
 - Disminución de la densidad mineral ósea.
 - Glaucoma.
 - Aumento de peso.
 - Cara redondeada (en forma de luna llena) (Síndrome de Cushing).

14132

Su médico vigilará regularmente cualquiera de estas reacciones adversas y se asegurará de que está tomando la dosis más baja de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar para controlar su asma.

- Cambios en el comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (estos efectos ocurren fundamentalmente en niños).
- Latidos del corazón irregulares o que el corazón tenga latidos extra (arritmias). Consulte a su médico, pero no deje de tomar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar a menos que se lo indique.
- Infección causada por hongos en el esófago (garganta), que puede causar dificultad para tragar.

Frecuencia no conocida, pero que también pueden aparecer:

- Depresión o agresividad. Es más probable que estos efectos aparezcan en niños.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

5. Conservación de Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar

- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C. Mantener en lugar seco.
- No utilizar Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de SERETIDE® diskus®

- Los principios activos son:
 - Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 100 mcg
 - Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 250 mcg
 - Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 500 mcg
- El otro componente es lactosa monohidrato (contiene proteínas de leche).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Salmeterol / Propionato de Fluticasona polvo para inhalar contiene una tira de alvéolos. Los alvéolos protegen el polvo para inhalación de los efectos atmosféricos.

2

[Handwritten signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA N.P. 13404
 APODERADA



- Cada dosis es pre-dispensada.
- Los dispositivos se encuentran en envases conteniendo $\overline{28}$ y 60 dosis.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.060.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

14132

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
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 – Marzo 2015.

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°...../...

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassetra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18431
APODERADA