



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-55791629-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-55791629-APN-DGA#ANMAT 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. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS 100 mcg - 250 mcg - 500 mcg / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR / SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg; SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg y SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg; aprobada por Certificado N° 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 y Circular N° 4/13.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS 100 mcg - 250 mcg - 500 mcg / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR / SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg; SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg y SALMETEROL 50 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-79453125-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-79453421-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.060, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-55791629-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.05 23:34:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.05 23:34:26 -03:00

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 Francesa/Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis contiene:

Table with 4 columns: Component, 50/100 mcg, 50/250 mcg, 50/500 mcg. Rows include Salmeterol base, Propionato de fluticasona, and Lactosa monohidrato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Tratamiento del Asma

SERETIDE DISKUS está indicado para el tratamiento del asma, dos veces por día, en pacientes de 4 años de edad y mayores.

SERETIDE DISKUS se debe utilizar en pacientes que no presenten control adecuado con medicamentos para el asma a largo plazo, tales como corticosteroides inhalados (CSI), o cuya enfermedad justifique el inicio del tratamiento tanto con un corticosteroide inhalado como con un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Limitación Importante del Uso

SERETIDE DISKUS NO está indicado para el tratamiento de rescate en caso de broncoespasmo agudo.

Tratamiento de Mantenimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

SERETIDE DISKUS 250/50 está indicado como tratamiento de mantenimiento, dos veces por día, en la obstrucción del flujo de aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluida la bronquitis crónica y/o enfisema. SERETIDE DISKUS 250/50 también está indicado para reducir las exacerbaciones de la EPOC en pacientes con antecedentes de exacerbaciones. SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día es la única forma farmacéutica aprobada para el tratamiento de la EPOC ya que no se ha demostrado una ventaja respecto de la eficacia en la concentración mayor de SERETIDE DISKUS 500/50 frente a SERETIDE DISKUS 250/50.

Limitación Importante del Uso

SERETIDE DISKUS NO está indicado para el tratamiento de rescate en caso de broncoespasmo agudo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

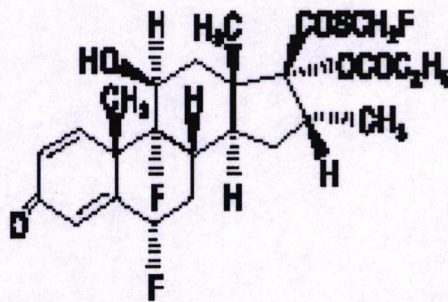
Descripción

SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50 y SERETIDE DISKUS 500/50 son combinaciones de propionato de fluticasona e hidroxinaftoato de salmeterol.

Un componente activo de SERETIDE DISKUS es el propionato de fluticasona, un corticosteroide que tiene el nombre químico S-(fluorometil) 6alpha, 9-difluoro-11beta, 17-dihidroxi-16alpha-metil-3-oxoandrostano-1,4-diene-17beta-carboxilato, 17-propionato y la siguiente estructura química:

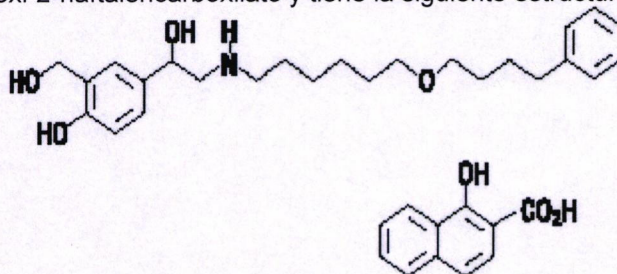
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT



El propionato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 500,6 y la fórmula empírica es $C_{25}H_{31}F_3O_5S$. Es prácticamente insoluble en agua, muy soluble en dimetil sulfóxido y dimetilformamida, y ligeramente soluble en metanol y etanol al 95%.

El otro componente activo de SERETIDE DISKUS es el hidroxinaftoato de salmeterol, un broncodilatador β_2 adrenérgico. El hidroxinaftoato de salmeterol es una forma racémica del 1-hidroxi-2-ácido naftoico sal de salmeterol. Su nombre químico es 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-benzenedimetanol, 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato y tiene la siguiente estructura química:



El hidroxinaftoato de salmeterol es un polvo blanco con un peso molecular de 603,8, y su forma empírica es $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$. Es muy soluble en metanol; ligeramente soluble en etanol, cloroformo e isopropanol; y poco soluble en agua.

SERETIDE DISKUS es un dispositivo plástico que contiene una tira de blíster de aluminio. Cada blíster contiene una mezcla de polvo blanco de propionato de fluticasona micronizado (100, 250 o 500 mcg) y sal de hidroxinaftoato de salmeterol (72,5 mcg, equivalente a 50 mcg de base de salmeterol) en 12,5 mg de formulación que contiene monohidrato de lactosa (que contiene proteínas de la leche). Luego de activar el inhalador, el polvo se dispersa en el flujo de aire creado por el paciente al inhalar por la boquilla.

En condiciones de prueba *in vitro* estandarizadas, SERETIDE DISKUS suministra 93, 233 y 465 mcg de propionato de fluticasona y 45 mcg de base de salmeterol por blíster de SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50 y SERETIDE DISKUS 500/50, respectivamente, cuando la prueba se realiza con una tasa de flujo de 60 L/min por 2 segundos.

En sujetos adultos con enfermedad pulmonar obstructiva y función pulmonar severamente comprometida (media del VEF₁ 20% a 30% del esperado), la media del flujo inspiratorio máximo (PIF, por sus siglas en inglés) a través del inhalador DISKUS fue 82,4 L/min (rango: 46,1 a 115,3 L/min).

Los perfiles de inhalación para adolescentes con asma (N=13, de entre 12 y 17 años de edad) y adultos con asma, (N=17, de entre 18 y 50 años de edad) que inhalan al máximo a través del inhalador DISKUS muestran una media del PIF de 122,2 L/min (rango: 81,6 a 152,1 L/min). Los perfiles de inhalación para sujetos pediátricos con asma que inhalan al máximo a través del inhalador DISKUS muestran una media del PIF de 75,5 L/min (rango: 49,0 a 104,8 L/min) para el grupo de sujetos de 4 años de edad (N=20) y 107,3 L/min (rango: 82,8 a 125,6 L/min) para el grupo de sujetos de 8 años de edad (N=20).

La cantidad real de medicamento suministrado al pulmón dependerá de factores de los pacientes tales como el perfil de flujo inspiratorio.

Mecanismo de acción

SERETIDE DISKUS contiene salmeterol y propionato de fluticasona que representan dos clases diferentes de medicamentos (un corticosteroide y un LABA) que tienen efectos diferentes en los índices clínicos, fisiológicos e inflamatorios. Los mecanismos de acción de ambos fármacos se describen a continuación:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. E-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

Propionato de fluticasona

El propionato de fluticasona es un corticosteroide trifluorinado sintético con actividad antiinflamatoria. Se ha demostrado *in vitro* que el propionato de fluticasona presenta una afinidad de unión por el receptor glucocorticoide humano que es 18 veces la de la dexametasona, casi el doble de la beclometasona-17-monopropionato (BMP), el metabolito activo del dipropionato de beclometasona, y más de 3 veces de la budesonida. Los datos del estudio vasoconstrictor de McKenzie realizado en hombres son consistentes con estos resultados. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma. Se ha demostrado que los corticosteroides tienen una amplia gama de acciones en múltiples tipos de células (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) involucrados en la inflamación. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides contribuyen a su eficacia contra el asma.

La inflamación también es un componente en la patogénesis de la EPOC. No obstante, a diferencia del asma, las células inflamatorias predominantes en la EPOC incluyen neutrófilos, linfocitos T CD8+ y macrófagos. Los efectos de los corticosteroides en el tratamiento de la EPOC no están bien definidos y los CSI y el propionato de fluticasona, cuando se usan aparte de SERETIDE DISKUS, no se encuentran indicados para el tratamiento de la EPOC.

Hidroxinaftoato de Salmeterol

El salmeterol es un LABA selectivo. Los estudios *in vitro* demuestran que el salmeterol es, al menos, 50 veces más selectivo de los adrenoreceptores- β_2 que el albuterol. Si bien los adrenoreceptores- β_2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los adrenoreceptores- β_1 son los receptores predominantes en el corazón, también hay adrenoreceptores- β_2 en el corazón humano que abarcan del 10% al 50% del total de adrenoreceptores-beta. La función específica de estos receptores no se ha establecido aún, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas β_2 selectivos tengan efectos cardíacos.

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los adrenoreceptores- β_2 , incluido el salmeterol, se pueden atribuir al menos en parte a la estimulación de ciclase adenil intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato cíclico-3',5'-adenosina (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico relaja el músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Las pruebas *in vitro* demuestran que el salmeterol es un inhibidor potente y de larga duración de la liberación de los mediadores de los mastocitos, tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂ del pulmón humano. El salmeterol inhibe la extravasación de proteína plasmática inducida por la histamina e inhibe la acumulación de eosinófilos inducida por el factor de activación de plaquetas en los pulmones de cobayos, cuando se administra por vía de inhalación. En los humanos, las dosis únicas de salmeterol administradas por inhalación de aerosol atenúan la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos.

Propiedades farmacodinámicas

Sujetos Sanos: Efectos Cardiovasculares

Debido a que los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol normalmente no se observan con las dosis terapéuticas, se usaron dosis más altas para producir efectos medibles. Se realizaron cuatro (4) estudios con sujetos adultos sanos: (1) un estudio cruzado con dosis única de 2 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 500/50, polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg y polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg administrados en forma concomitante o polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg administrado solo; (2) un estudio de dosis acumulada usando 50 a 400 mcg de polvo para inhalación de salmeterol administrado solo o como SERETIDE DISKUS 500/50; (3) un estudio de repetición de dosis durante 11 días con 2 inhalaciones dos veces por día de SERETIDE DISKUS 250/50, polvo para inhalación de propionato de fluticasona 250 mcg o polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg; y (4) un estudio de dosis única con 5 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 100/50, polvo para inhalación de propionato de fluticasona 100 mcg solo o placebo.

En estos estudios no se observaron diferencias significativas de los efectos farmacodinámicos de salmeterol (frecuencia del pulso, presión arterial, intervalo QTc, potasio y glucosa) independientemente de si salmeterol se administró como SERETIDE DISKUS, en forma concomitante con propionato de fluticasona en inhaladores separados, o como salmeterol solo. Los efectos farmacodinámicos sistémicos de salmeterol no fueron alterados por la presencia de propionato de fluticasona en SERETIDE DISKUS. El posible efecto de salmeterol en los efectos del propionato de

fluticasona en el eje HPA también se evaluó en estos estudios.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la excreción urinaria de cortisol en 24 horas ni, cuando se midió, en el ABC del cortisol plasmático en 24 horas. La presencia de salmeterol en SERETIDE DISKUS no alteró los efectos farmacodinámicos sistémicos del propionato de fluticasona en sujetos sanos.

Sujetos con Asma: Sujetos Adultos y Adolescentes: Efectos Cardiovasculares

En los estudios clínicos con SERETIDE DISKUS realizados en sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con asma no se observaron diferencias significativas en los efectos farmacodinámicos sistémicos de salmeterol (frecuencia del pulso, presión arterial, intervalo QTc, potasio y glucosa) independientemente si el salmeterol se administraba solo o como SERETIDE DISKUS. En 72 sujetos adultos y adolescentes con asma a los que se administró SERETIDE DISKUS 100/50 o SERETIDE DISKUS 250/50, se realizó un monitoreo electrocardiográfico continuo de 24 horas luego de la primera dosis y luego de 12 semanas de tratamiento, y no se detectaron disritmias clínicamente significativas.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

En un estudio de 28 semanas realizado en sujetos adultos y adolescentes con asma, se comparó SERETIDE DISKUS 500/50 dos veces por día con el uso concomitante de polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg más polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg administrados mediante inhaladores separados o polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg solo. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en el ABC de cortisol sérico luego de 12 semanas ni en la excreción urinaria de cortisol en 24 horas luego de 12 y 28 semanas.

En un estudio de 12 semanas realizado en sujetos adultos y adolescentes con asma, se comparó SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día con polvo para inhalación de propionato de fluticasona 250 mcg solo, polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg solo, y placebo. En la mayoría de los sujetos, la capacidad de aumentar la producción de cortisol en respuesta al estrés evaluada mediante estimulación con cosintropina por 30 minutos, se mantuvo intacta con SERETIDE DISKUS. Un sujeto (3%) que recibió SERETIDE DISKUS 250/50 tuvo una respuesta anormal (cortisol sérico máximo <18 mcg/dL) luego de la dosis, en comparación con 2 sujetos (6%) que recibieron placebo, 2 sujetos (6%) que recibieron propionato de fluticasona 250 mcg, y ninguno de los sujetos que recibieron salmeterol.

En un estudio cruzado de 3 vías, de repetición de dosis, se administró 1 inhalación dos veces por día de SERETIDE DISKUS 100/50, propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg polvo para inhalación o placebo a 20 sujetos adultos y adolescentes con asma. Luego de 28 días de tratamiento, la media geométrica del ABC de cortisol sérico durante 12 horas no mostró diferencias significativas entre SERETIDE DISKUS y propionato de fluticasona DISKUS ni entre el tratamiento activo y el placebo.

Sujetos Pediátricos: Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

En un estudio de 12 semanas realizado en sujetos con asma de entre 4 y 11 años de edad que recibían CSI al inicio del estudio, se comparó SERETIDE DISKUS 100/50 dos veces por día con polvo para inhalación de propionato de fluticasona 100 mcg administrado dos veces por día mediante el DISKUS. Los valores para la excreción urinaria de cortisol en 24 horas al inicio del estudio y luego de 12 semanas de tratamiento fueron similares entre cada grupo de tratamiento. Luego de 12 semanas, la excreción urinaria de cortisol durante 24 horas también fue similar entre los 2 grupos.

Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Efectos Cardiovasculares

En estudios clínicos con SERETIDE DISKUS realizados en sujetos con EPOC no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del pulso, presión arterial, potasio y glucosa entre SERETIDE DISKUS, los componentes individuales de SERETIDE DISKUS y placebo. En un estudio de SERETIDE DISKUS 250/50, a 8 sujetos (2 [1,1%] en el grupo al que se le administró SERETIDE DISKUS 250/50, 1 [0,5%] en el grupo que recibió propionato de fluticasona 250 mcg, 3 [1,7%] en el grupo salmeterol, y 2 [1,1%] en el grupo placebo) tuvieron intervalos QTc >470 mseg al menos 1 vez durante el período de tratamiento. Cinco (5) de estos 8 sujetos tuvieron un intervalo QTc prolongado en el período basal.

En un estudio de 24 semanas, se realizó un monitoreo electrocardiográfico continuo de 24 horas a 130 sujetos con EPOC antes de la primera dosis y luego de 4 semanas de un tratamiento dos veces por día con SERETIDE DISKUS 500/50, polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg, polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg, o placebo. No se observaron diferencias significativas en arritmias ventriculares o supraventriculares ni en el ritmo cardíaco entre los grupos tratados con

SERETIDE DISKUS 500/50, los componentes individuales o placebo. Un (1) sujeto del grupo de propionato de fluticasona experimentó fibrilación auricular/aleteo auricular, y 1 sujeto del grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 experimentó bloqueo cardíaco. Hubo 3 casos de taquicardia ventricular no sostenida (1 en cada grupo de tratamiento con placebo, salmeterol y propionato de fluticasona 500 mcg).

En estudios clínicos de 24 semanas realizados en pacientes con EPOC, la incidencia de anomalías del ECG clínicamente significativas (isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular, anomalías de conducción clínicamente significativas, arritmias clínicamente significativas) fue menor en los sujetos que recibieron salmeterol (1%, 9 de 688 sujetos que recibieron tanto salmeterol 50 mcg como SERETIDE DISKUS) en comparación con los que recibieron placebo (3%, 10 de 370 sujetos).

No se observaron diferencias significativas con salmeterol 50 mcg solo o en combinación con propionato de fluticasona como SERETIDE DISKUS 500/50 en la frecuencia del pulso y la presión sistólica y diastólica en un subgrupo de sujetos con EPOC sometidos a una medición en serie de los signos vitales durante 12 horas luego de la primera dosis (n=183) y luego de 12 semanas de tratamiento (n=149). La mediana de los cambios desde el período basal en la frecuencia del pulso y la presión sistólica y diastólica fueron similares a los observados con placebo.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

Se realizaron pruebas de estimulación corta con cosintropina el Día 1 y al Final del estudio en 101 sujetos con EPOC que recibieron dos dosis por día de SERETIDE DISKUS 250/50, propionato de fluticasona 250 mcg polvo para inhalación, salmeterol 50 mcg polvo para inhalación o placebo. En la mayoría de los sujetos, la capacidad de aumentar la producción de cortisol en respuesta al estrés, evaluada mediante estimulación corta con cosintropina, se mantuvo intacta con SERETIDE DISKUS 250/50. Un (1) sujeto (3%) que recibió SERETIDE DISKUS 250/50 mostró una respuesta anormal estimulada con cortisol (cortisol máximo <14,5 mcg/dL medido con cromatografía líquida de alto rendimiento) después de la dosis, en comparación con 2 sujetos (9%) que recibieron propionato de fluticasona 250 mcg, 2 sujetos (7%) que recibieron salmeterol 50 mcg, y 1 sujeto (4%) que recibió placebo luego de 24 semanas de tratamiento o discontinuación temprana del estudio.

Luego de 36 semanas de tratamiento, las concentraciones séricas de cortisol en un subgrupo de sujetos con EPOC (n=83) fueron 22% más bajas en los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 500/50 y 21% más bajas en los sujetos que recibieron propionato de fluticasona 500 mcg que en los sujetos que recibieron placebo.

Otros Productos con Propionato de Fluticasona

Sujetos con Asma: Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

En estudios clínicos con polvo para inhalación de propionato de fluticasona con dosis de hasta 250 mcg dos veces por día, las pruebas cortas de cosintropina ocasionalmente mostraron resultados anormales (cortisol sérico máximo <18 mcg/dL, medido por radioinmunoanálisis) tanto en sujetos que recibían propionato de fluticasona como en los que recibían placebo. La incidencia de resultados anormales con 500 mcg dos veces por día fue mayor que con placebo. En un estudio de 2 años realizado con el dispositivo para inhalación DISKHALER en 64 sujetos con asma leve y persistente (media del VEF₁ 91% del esperado) aleatorizados entre propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día o placebo, ninguno de los sujetos que recibieron propionato de fluticasona tuvo una respuesta anormal a la infusión de 6 horas de cosintropina (cortisol sérico máximo <18 mcg/dL). Con un límite máximo de cortisol de <35 mcg/dL, 1 sujeto que recibía propionato de fluticasona (4%) tuvo una respuesta anormal al cumplirse 1 año; en las pruebas repetidas a los 18 meses y los 2 años las respuestas fueron normales. Otro sujeto que recibía propionato de fluticasona (5%) tuvo una respuesta anormal a los 2 años. Ningún sujeto con placebo tuvo respuestas anormales al año ni a los 2 años.

Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal

Luego de 4 semanas de administración de dosis, en un subgrupo de sujetos con EPOC (n=86) se describieron la farmacocinética del propionato de fluticasona en estado de equilibrio y los niveles de cortisol sérico, aleatorizados entre propionato de fluticasona polvo para inhalación dos veces por día administrado mediante el DISKUS 500 mcg, propionato de fluticasona 250 mcg polvo para inhalación, o placebo. Se hicieron mediciones en serie de las concentraciones séricas de cortisol durante un intervalo de 12 horas de administración. Las concentraciones de cortisol sérico luego de la administración de las dosis de 250 y 500 mcg dos veces por día fueron 10% y 21% más bajas que con placebo, respectivamente, lo cual indica un aumento dependiente de la dosis en la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Otros Productos con Hidroxinaftoato de Salmeterol

Sujetos con Asma: Efectos Cardiovasculares

El salmeterol inhalado, al igual que otros fármacos agonistas β adrenérgicos, puede producir efectos cardiovasculares relacionados con la dosis y efectos en la glucosa en sangre y/o el potasio sérico (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Los efectos cardiovasculares (ritmo cardíaco, presión arterial) asociados al aerosol para inhalación de salmeterol se presentan con frecuencia similares, y son de tipo y gravedad similares a los observados luego de la administración de albuterol.

Se estudiaron los efectos del aumento de las dosis inhaladas de salmeterol y de las dosis inhaladas estándar de albuterol en voluntarios y en sujetos con asma. Las dosis de salmeterol de hasta 84 mcg administradas como aerosol para inhalación produjeron incrementos del ritmo cardíaco de 3 a 16 latidos/min, aproximadamente lo mismo que sucede con dosis de albuterol de 180 mcg de aerosol para inhalación (4 a 10 latidos/min). Los sujetos adultos y adolescentes que recibieron dosis de 50 mcg de polvo para inhalación de salmeterol (N=60) fueron sometidos a monitoreo electrocardiográfico continuo durante dos períodos de 12 horas luego de la primera dosis y al cabo de 1 mes de tratamiento, y no se observaron disritmias clínicamente significativas.

Uso Concomitante de SERETIDE DISKUS con Otros Medicamentos Respiratorios

Agonistas β_2 de acción corta

En estudios clínicos realizado en sujetos con asma, la media diaria requerida de albuterol para 166 sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que usaban SERETIDE DISKUS fue de aproximadamente 1,3 inhalaciones/día y varió de 0 a 9 inhalaciones/día. El cinco por ciento (5%) de los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS en estos estudios tuvo un promedio de 6 o más inhalaciones por día durante el desarrollo de los estudios de 12 semanas. No se observó aumento en la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares entre los sujetos que tuvieron un promedio de 6 o más inhalaciones por día.

En un estudio clínico realizado en sujetos con EPOC, la media diaria requerida de albuterol para los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS 250/50 fue de 4,1 inhalaciones/día. El veintiséis por ciento (26%) de los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS 250/50 tuvieron un promedio de 6 o más inhalaciones por día de albuterol en el desarrollo del estudio de 24 semanas. No se observó aumento en la frecuencia de reacciones adversas cardiovasculares entre los sujetos que tuvieron un promedio de 6 o más inhalaciones por día.

Metilxantinas

No se ha evaluado completamente el uso concomitante de metilxantinas administradas por vía intravenosa u oral (por ejemplo, aminofilina, teofilina) de sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que recibían SERETIDE DISKUS. En estudios clínicos realizados en sujetos con asma, 39 sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50, o SERETIDE DISKUS 500/50 dos veces por día de manera concomitante con un producto de teofilina tuvieron tasas de eventos adversos similares a las de 304 sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS sin teofilina. Se observaron resultados similares en sujetos que recibieron salmeterol 50 mcg más propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día de manera concomitante con un producto de teofilina (n=39) o sin teofilina (n=132).

En un estudio clínico realizado en sujetos con EPOC, 17 sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día de manera concomitante con un producto de teofilina tuvieron tasas de eventos adversos similares a las de 161 sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS sin teofilina. De acuerdo con los datos disponibles, la administración concomitante de metilxantinas con SERETIDE DISKUS no alteró el perfil de eventos adversos observado.

Spray Nasal de Propionato de Fluticasona

En estudios clínicos realizados en sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que recibían SERETIDE DISKUS, no se notó diferencia en cuanto al perfil de eventos adversos o efectos en el eje HPA entre los sujetos que recibían propionato de fluticasona spray nasal 50 mcg de manera concomitante (n=46) y aquellos que no lo recibían (n=130).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Propionato de fluticasona: Sujetos Sanos

El propionato de fluticasona actúa localmente en el pulmón; en consecuencia, los niveles plasmáticos no predicen el efecto terapéutico. Los estudios que utilizan dosis por vía oral del medicamento

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

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

marcado o sin marcar han demostrado que la biodisponibilidad sistémica oral del propionato de fluticasona es insignificante (<1%), debido principalmente a la absorción incompleta y al metabolismo presistémico en el intestino y el hígado. Por el contrario, la mayor parte de propionato de fluticasona suministrado en el pulmón se absorbe sistémicamente.

Luego de la administración de SERETIDE DISKUS a sujetos adultos sanos se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de propionato de fluticasona en 1 a 2 horas. En un estudio cruzado de dosis única, se administró una dosis más alta que la recomendada de SERETIDE DISKUS a 14 sujetos adultos sanos. Se administraron dos (2) inhalaciones de los siguientes tratamientos: SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg polvo para inhalación y salmeterol 50 mcg polvo para inhalación administrados de manera concomitante, y polvo para inhalación de propionato de fluticasona 500 mcg solo. Las medias de las concentraciones plasmáticas máximas del propionato de fluticasona fueron en promedio 107, 94 y 120 pg/mL, respectivamente, lo cual indica que no se produjeron cambios significativos en las exposiciones sistémicas al propionato de fluticasona.

En 15 sujetos sanos, la exposición sistémica al propionato de fluticasona con 4 inhalaciones de SERETIDE HFA 230/21 (propionato de fluticasona 230 mcg y salmeterol 21 mcg) aerosol para inhalación (920/84 mcg) y 2 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 500/50 (1.000/100 mcg) fue similar entre los 2 inhaladores (es decir, 799 en comparación con 832 pg•h/mL, respectivamente), pero aproximadamente la mitad de la exposición sistémica por 4 inhalaciones de aerosol para inhalación de propionato de fluticasona CFC 220 mcg (880 mcg, ABC = 1.543 pg•h/mL). Se observaron resultados similares en las concentraciones plasmáticas máximas de propionato de fluticasona (186 y 182 pg/mL de SERETIDE HFA y SERETIDE DISKUS, respectivamente, y 307 pg/mL de aerosol para inhalación de propionato de fluticasona CFC). La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona luego de la administración de SERETIDE HFA y SERETIDE DISKUS fue del 5,3% y 5,5%, respectivamente.

Sujetos con Asma y EPOC

Las concentraciones plasmática en estado de equilibrio de propionato de fluticasona en sujetos adultos con asma (N=11) variaron desde indetectables hasta 266 pg/mL luego de una dosis de 500 mcg dos veces por día de propionato de fluticasona polvo para inhalación usando el inhalador DISKUS. La media de la concentración plasmática del propionato de fluticasona fue 110 pg/mL.

Se obtuvieron perfiles farmacológicos completos de 9 mujeres y 16 hombres con asma a quienes se les administró 500 mcg de propionato de fluticasona polvo para inhalación dos veces por día usando el inhalador DISKUS y de 14 mujeres y 43 hombres con EPOC a a quienes se les administró 250 o 500 mcg dos veces por día. No se observaron diferencias generales en la farmacocinética del propionato de fluticasona.

Las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio en sujetos con EPOC fueron en promedio de 53 pg/mL (rango: 19,3 a 159,3 pg/mL) luego del tratamiento con 250 mcg dos veces por día (n=30) y de 84 pg/ml (rango: 24,3 a 197,1 pg/mL) luego del tratamiento con 500 mcg dos veces por día (n=27) por medio del inhalador DISKUS de propionato de fluticasona. En otro estudio realizado en sujetos con EPOC, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio fueron en promedio de 115 pg/mL (rango: 52,6 a 366,0 pg/mL) luego del tratamiento con 500 mcg dos veces por día mediante el inhalador DISKUS de propionato de fluticasona (n=15) y de 105 pg/mL (rango: 22,5 a 299,0 pg/mL) mediante SERETIDE DISKUS (n=24).

Hidroxinaftoato de Salmeterol: Sujetos Sanos

El Hidroxinaftoato de salmeterol, una sal iónica, se disocia en solución de manera tal que las fracciones de salmeterol y 1-hidroxí-2-ácido naftoico (xinaftoato) se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan de manera independiente. El salmeterol actúa localmente en el pulmón; por consiguiente, los niveles plasmáticos no predicen el efecto terapéutico.

Luego de la administración de SERETIDE DISKUS a sujetos adultos sanos, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 5 minutos.

En 15 sujetos sanos que recibieron SERETIDE HFA 230/21 Aerosol para Inhalación (920/84 mcg) y SERETIDE DISKUS 500/50 (1.000/100 mcg), la exposición sistémica al salmeterol fue más elevada (317 frente a 169 pg•h/mL) y las concentraciones máximas de salmeterol fueron más bajas (196 frente a 223 pg/mL) luego de la administración de SERETIDE HFA en comparación con SERETIDE DISKUS, aunque los resultados farmacodinámicos fueron comparables.

Sujetos con Asma

Debido a la dosis terapéutica reducida, los niveles sistémicos de salmeterol son bajos o indetectables luego de la inhalación de las dosis recomendadas (50 mcg de salmeterol polvo para inhalación dos veces por día). Luego de la administración crónica de una dosis inhalada de 50 mcg de salmeterol

polvo para inhalación dos veces por día, se detectó salmeterol en plasma en el término de 5 a 45 minutos en 7 sujetos con asma; las concentraciones plasmáticas fueron muy bajas, con una media de la concentración máxima de 167 pg/mL a los 20 minutos y sin acumulación con la repetición de las dosis.

Distribución

Propionato de fluticasona

Luego de la administración por vía intravenosa, la fase de disposición inicial del propionato de fluticasona fue rápida y consistente con su alta solubilidad lipídica y unión a tejidos. El promedio del volumen de distribución fue de 4,2 L/kg.

El promedio del porcentaje de propionato de fluticasona unido a las proteínas humanas es del 99%. El propionato de fluticasona se une a los eritrocitos débil y reversiblemente y su unión con la transcortina humana no es significativa.

Salmeterol

El promedio del porcentaje de salmeterol unido a proteínas plasmáticas humanas es del 96% *in vitro* dentro del rango de concentraciones de 8 a 7.722 ng de base de salmeterol por mililitro, concentraciones que son mucho más altas que las obtenidas mediante las dosis terapéuticas de salmeterol.

Metabolismo

Propionato de fluticasona

La depuración total del propionato de fluticasona es alta (en promedio, 1.093 mL/min), con una depuración renal <0,02% del total. El único metabolito circulante detectado en el hombre es el ácido 17 β -carboxílico derivado del propionato de fluticasona, que se forma a través de la vía del CYP3A4. Este metabolito tuvo menos afinidad (aproximadamente 1/2.000) que el fármaco original por el receptor glucocorticoide de citosol del pulmón humano *in vitro* y actividad farmacológica insignificante en los estudios con animales. Otros metabolitos detectados *in vitro* con cultivos celulares de hepatoma humano no han sido detectados en el hombre.

Salmeterol

La base de salmeterol es ampliamente metabolizada por hidroxilación, con posterior eliminación principalmente en las heces. No se detectaron cantidades significativas de salmeterol inalterado ni en heces ni en orina.

Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostró que el salmeterol es ampliamente metabolizado en α -hidroxisalmeterol (oxidación alifática) por el CYP3A4. El ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, esencialmente inhibió por completo la formación de α -hidroxisalmeterol *in vitro*.

Eliminación

Propionato de fluticasona

Luego de la administración intravenosa, el propionato de fluticasona mostró cinéticas poliexponenciales y tuvo una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 7,8 horas. Menos del 5% de una dosis oral radiomarcada se excretó en la orina en forma de metabolitos, y el resto se excretó en las heces como fármaco original y metabolitos. Las estimaciones de la vida media terminal del propionato de fluticasona para SERETIDE HFA, SERETIDE DISKUS y propionato de fluticasona CFC aerosol para inhalación fueron similares y arrojaron un promedio de 5,6 horas.

Salmeterol

En 2 adultos sanos que recibieron 1 mg de salmeterol (como hidroxinaftoato de salmeterol) radiomarcado por vía oral, aproximadamente el 25% y el 60% del salmeterol radiomarcado se eliminó en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 7 días. La vida media terminal de eliminación fue de 5,5 horas aproximadamente (solamente 1 voluntario).

La fracción de xinafoato parece no tener actividad farmacológica. La fracción de xinafoato se une mucho a las proteínas (>99%) y tiene una larga vida media de eliminación de 11 días. No se calcularon las estimaciones de vida media terminal para el salmeterol luego de la administración de SERETIDE DISKUS.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Se realizó un análisis farmacocinético de la población para el propionato de fluticasona y el salmeterol con datos de 9 estudios clínicos controlados que incluyeron 350 sujetos con asma de entre 4 y 77 años de edad, quienes recibieron tratamiento con SERETIDE DISKUS, la combinación en aerosol para inhalación de propionato de fluticasona propulsado por HFA y salmeterol (SERETIDE HFA), propionato de fluticasona DISKUS polvo para inhalación, propionato de fluticasona aerosol para inhalación propulsado por HFA, o propionato de fluticasona aerosol para inhalación propulsado por

GlaxoSmithKline IP-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

CCF. Los análisis farmacocinéticos de la población para el propionato de fluticasona y salmeterol no mostraron efectos clínicamente relevantes en cuanto a la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, el índice de masa corporal o el porcentaje de VEF₁ esperado en la depuración aparente y en el volumen de distribución aparente.

Edad

Cuando el análisis farmacocinético de la población para el propionato de fluticasona se dividió en subgrupos de acuerdo con la concentración del propionato de fluticasona, la formulación y la edad (adolescentes/adultos y niños), hubo algunas diferencias en la exposición al propionato de fluticasona. Se observó una exposición más alta al propionato de fluticasona con SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg polvo para inhalación en adultos y adolescentes (cociente 1,52 [IC del 90%: 1,08; 2,13]). Sin embargo, en estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración que compararon SERETIDE DISKUS 100/50 y propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg en adolescentes y adultos, no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con corticosteroides (por ejemplo, efectos en el eje HPA). Una exposición a propionato de fluticasona similar se observó con SERETIDE DISKUS 500/50 y propionato de fluticasona DISKUS 500 mcg (cociente 0,83 [IC del 90%: 0,65; 1,07]) en adolescentes y adultos.

La exposición sistémica en estado de equilibrio a salmeterol cuando se suministra como SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50, o SERETIDE HFA 115/21 (propionato de fluticasona 115 mcg y salmeterol 21 mcg) Aerosol para Inhalación fue evaluada en 127 sujetos de entre 4 y 57 años de edad. La media geométrica del ABC fue 325 pg•h/mL (IC del 90%: 309; 341) en adolescentes y adultos.

El análisis farmacocinético poblacional incluyó 160 sujetos con asma de entre 4 y 11 años de edad que recibieron SERETIDE DISKUS 100/50 o propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg. Se observó una mayor exposición al propionato de fluticasona (ABC) en niños con SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg (cociente 1,20 [IC del 90%: 1,06; 1,37]). Se observó una mayor exposición al propionato de fluticasona (ABC) con SERETIDE DISKUS 100/50 en niños en comparación con adolescentes y adultos (cociente 1,63 [IC del 90%: 1,35; 1,96]). Sin embargo, en estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración que compararon SERETIDE DISKUS 100/50 con propionato de fluticasona DISKUS 100 mcg tanto en adolescentes y adultos como en niños, no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con corticosteroides (por ejemplo, efectos en el eje HPA).

La exposición a salmeterol fue más alta en niños en comparación con adolescentes y adultos que recibieron SERETIDE DISKUS 100/50 (cociente 1,23 [IC del 90%: 1,10; 1,38]). Sin embargo, en estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración con SERETIDE DISKUS 100/50 tanto en adolescentes y adultos como en niños, no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con agonista β_2 (por ejemplo, efectos cardiovasculares, temblores).

Pacientes de sexo Masculino y Femenino

El análisis farmacocinético poblacional abarcó 202 hombres y 148 mujeres con asma que recibieron propionato de fluticasona solo o en combinación con salmeterol y no demostró diferencias en cuanto al sexo para la farmacocinética del propionato de fluticasona.

El análisis farmacocinético poblacional abarcó 76 hombres y 51 mujeres con asma que recibieron salmeterol en combinación con propionato de fluticasona y no mostró diferencias en cuanto al sexo para la farmacocinética del salmeterol.

Pacientes con Insuficiencia Hepática y Renal

No se han realizado estudios formales de farmacocinética con SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, dado que la depuración del propionato de fluticasona y del salmeterol se realiza principalmente por metabolismo hepático, la insuficiencia de la función hepática puede provocar la acumulación plasmática del propionato de fluticasona y del salmeterol. Por lo tanto, los pacientes con hepatopatías deben ser cuidadosamente monitoreados.

Estudios de Interacciones Farmacológicas

En los estudios de dosis repetidas y únicas no se encontraron evidencias de interacción farmacológica significativa en la exposición sistémica entre el propionato de fluticasona y el salmeterol administrados solos o en combinación mediante el dispositivo DISKUS. El análisis farmacocinético de la población de 9 estudios clínicos controlados, realizados en 350 sujetos con asma, no mostró efectos significativos en la farmacocinética del propionato de fluticasona ni del salmeterol luego de la administración concomitante con agonistas β_2 , corticosteroides, antihistamínicos o teofilinas.

Inhibidores del Citocromo P450 3A4

Ritonavir: Propionato de fluticasona: El propionato de fluticasona es un sustrato del CYP3A4. De acuerdo con los resultados de un estudio cruzado de interacciones farmacológicas, con dosis múltiples, realizado en 18 sujetos sanos, no se recomienda la administración concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, inhibidor potente del CYP3A4. Se administró durante 7 días propionato de fluticasona spray acuoso nasal (200 mcg una vez por día) en forma concomitante con ritonavir (100 mg dos veces por día). En la mayoría de los sujetos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona luego de la administración de propionato de fluticasona spray acuoso nasal solo fueron indetectables (<10 pg/mL), y cuando las concentraciones fueron detectables los niveles máximos (C_{max}) fueron en promedio 11,9 pg/mL (rango: 10,8 a 14,1 pg/mL) y el $ABC_{(0-7)}$ fue en promedio 8,43 pg•h/mL (rango: 4,2 a 18,8 pg•h/mL). La C_{max} y el $ABC_{(0-7)}$ del propionato de fluticasona aumentaron a 318 pg/mL (rango: 110 a 648 pg/mL) y 3.102,6 pg•h/mL (rango: 1.207,1 a 5.662,0 pg•h/mL), respectivamente, luego de la administración concomitante de ritonavir con propionato de fluticasona spray acuoso nasal.

Este aumento significativo de la exposición al propionato de fluticasona plasmático condujo una disminución significativa (86%) en el ABC del cortisol sérico.

Ketoconazol: Propionato de fluticasona: En un estudio cruzado, controlado con placebo, realizado en 8 voluntarios adultos sanos, la administración concomitante de una dosis única de propionato de fluticasona inhalado por vía oral (1.000 mcg) con dosis múltiples de ketoconazol (200 mg) hasta el estado de equilibrio produjo un aumento de la exposición plasmática al propionato de fluticasona, una reducción en el ABC del cortisol plasmático, y no produjo ningún efecto en la excreción urinaria del cortisol.

Salmeterol: En un estudio de interacción farmacológica, controlado con placebo, cruzado, realizado en 20 sujetos masculinos y femeninos sanos, la administración concomitante de salmeterol (50 mcg dos veces por días) y el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol (400 mg una vez por día) durante 7 días produjo un aumento significativo de la exposición plasmática al salmeterol, según lo establecido por un aumento de 16 veces en el ABC (cociente con y sin ketoconazol 15,76 [IC del 90%: 10,66; 23,31]) debido principalmente al aumento de la biodisponibilidad de la porción ingerida de la dosis. Las concentraciones máximas plasmáticas de salmeterol aumentaron 1,4 veces (IC del 90%: 1,23; 1,68). Tres (3) de los 20 sujetos (15%) fueron discontinuados de la administración concomitante de salmeterol y ketoconazol debido a los efectos sistémicos mediados por beta agonistas (2 con prolongación del intervalo QTc y 1 con palpitaciones y taquicardia sinusal). La administración concomitante de salmeterol y ketoconazol no produjo un efecto clínicamente significativo en la media del ritmo cardíaco, media del potasio en sangre ni media de la glucosa en sangre. Si bien no hubo efecto estadístico en la media de QTc, la administración concomitante de salmeterol y ketoconazol se asoció con aumentos más frecuentes en la duración de QTc en comparación con la administración de salmeterol y placebo.

Eritromicina: Propionato de fluticasona: En un estudio de interacciones farmacológicas con múltiples dosis, la administración concomitante por inhalación oral de propionato de fluticasona (500 mcg dos veces por día) y eritromicina (333 mg tres veces por día) no afectó la farmacocinética del propionato de fluticasona.

Salmeterol: En un estudio de repetición de dosis realizado en 13 sujetos sanos, la administración concomitante de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) y salmeterol aerosol para inhalación produjo un incremento del 40% en la C_{max} del salmeterol en estado de equilibrio (cociente con y sin eritromicina 1,4 [IC del 90%: 0,96; 2,03], $P=0,12$), un aumento de 3,6 latidos/min en el ritmo cardíaco ([IC del 95%: 0,19; 7,03], $P<0,04$), un aumento de 5,8 mseg en el intervalo QTc ([IC del 95%: -6,14; 17,77], $P=0,34$), y ningún cambio en el potasio plasmático.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma

Sujetos Adultos y Adolescentes de 12 Años de Edad y Mayores

En estudios clínicos que comparaban SERETIDE DISKUS con sus componentes individuales, la mejora en la mayoría de los criterios de valoración de eficacia fue mayor con SERETIDE DISKUS que con el uso de propionato de fluticasona o salmeterol solos. Además, los estudios clínicos mostraron resultados similares entre SERETIDE DISKUS y el uso concomitante de propionato de fluticasona más salmeterol en las dosis correspondientes suministradas por inhaladores separados.

Estudios que Comparan SERETIDE DISKUS con Propionato de Fluticasona Solo o Salmeterol Solo: Se realizaron tres (3) estudios clínicos, doble ciegos, de grupos paralelos, con SERETIDE DISKUS en 1.208 sujetos adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, VEF₁ en el período basal 63% a 72% del normal esperado) con asma no controlada de manera óptima con su tratamiento actual. Todos los tratamientos fueron polvos para inhalación administrados como una inhalación con el inhalador DISKUS dos veces por día y se discontinuaron todos los otros tratamientos de mantenimiento.

Estudio 1: Estudio Clínico con SERETIDE DISKUS 100/50

Este estudio de 12 semanas, controlado con placebo y realizado en EEUU comparó SERETIDE DISKUS 100/50 con sus componentes individuales, propionato de fluticasona 100 mcg y salmeterol 50 mcg. El estudio fue estratificado de acuerdo con el tratamiento de mantenimiento del asma en el período basal; los sujetos estaban usando CSI (n=250) (dosis diarias de dipropionato de beclometasona 252 a 420 mcg; flunisolida 1.000 mcg; propionato de fluticasona 176 mcg aerosol para inhalación; o acetónido de triamcinolona 600 a 1.000 mcg) o salmeterol (n=106). Las mediciones del VEF₁ en el período basal fueron similares en todos los tratamientos: SERETIDE DISKUS 100/50, 2,17 L; propionato de fluticasona 100 mcg, 2,11 L; salmeterol, 2,13 L; y placebo, 2,15 L.

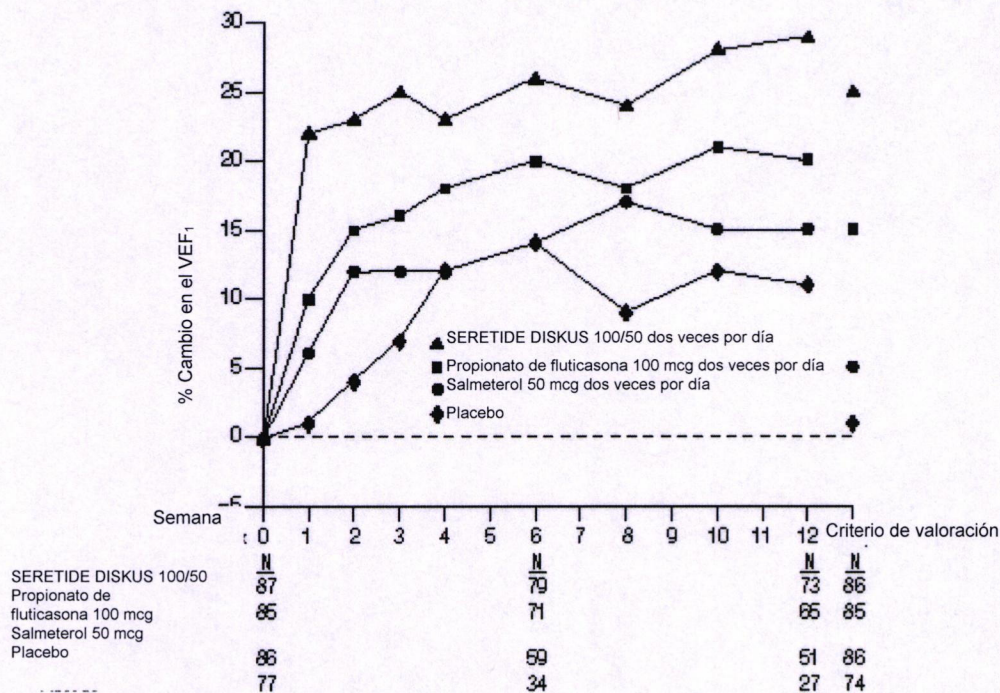
En este estudio controlado con placebo, se utilizaron criterios de retiro preestablecidos por falta de eficacia, un indicador del empeoramiento del asma. Se definió empeoramiento del asma como una disminución clínicamente importante del VEF₁ o PEF, aumento en el uso de VENTOLIN (salbutamol, USP) Aerosol para Inhalación, aumento de despertares nocturnos debido al asma, intervención de emergencia u hospitalización debidas al asma, o necesidad de medicación para el asma no permitida por el protocolo. Como se ilustra en la Tabla 1, hubo un retiro menor debido al empeoramiento del asma estadísticamente significativo de sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con propionato de fluticasona, salmeterol y placebo.

Tabla 1. Porcentaje de Sujetos Retirados debido a Empeoramiento del Asma en Sujetos Previamente Tratados con Corticosteroides Inhalados o Salmeterol (Estudio 1)

SERETIDE DISKUS 100/50 (n=87)	Propionato de Fluticasona 100 mcg (n=85)	Salmeterol 50 mcg (n=86)	Placebo (n=77)
3%	11%	35%	49%

Los resultados del VEF₁ aparecen en la Figura 1. Debido a que este estudio utilizó un criterio preestablecido de empeoramiento del asma, lo que provocó la discontinuación de más sujetos del grupo de placebo, también se muestran los resultados del VEF₁ al Final del Estudio (último resultado disponible del VEF₁). Los sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 100/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en el VEF₁ (0,51 L, 25%) en comparación con propionato de fluticasona 100 mcg (0,28 L, 15%), salmeterol (0,11 L, 5%) y placebo (0,01 L, 1%). Estas mejoras del VEF₁ con SERETIDE DISKUS se lograron independientemente del tratamiento de mantenimiento del asma en el período basal (CSI o salmeterol).

Figura 1. Media del Cambio del Porcentaje desde el Período Basal en el VEF₁ en Sujetos con Asma Previamente Tratados con Corticosteroides Inhalados o Salmeterol (Estudio 1)



El efecto de SERETIDE DISKUS 100/50 en los criterios de valoración del PEF matutino y nocturno se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del Flujo Espiratorio Máximo para Sujetos con Asma Previamente Tratados con Corticosteroides Inhalados o Salmeterol (Estudio 1)

Variable de Eficacia ^a	SERETIDE DISKUS 100/50 (n=87)	Propionato de Fluticasona 100 mcg (n=85)	Salmeterol 50 mcg (n=86)	Placebo (n=77)
PEF AM (L/min)				
Período basal	393	374	369	382
Cambio desde el período basal	53	17	-2	-24
PEF PM (L/min)				
Período basal	418	390	396	398
Cambio desde el período basal	35	18	-7	-13

^aCambio desde el período basal = cambio desde el período basal hasta el Final del Estudio (últimos datos disponibles).

Se evaluó el impacto subjetivo del asma en la percepción de la salud que tienen los sujetos por medio del uso de un instrumento llamado "Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma" (AQLQ, por sus siglas en inglés) (se basa en una escala de 7 puntos en donde 1=deterioro máximo y 7=ningún deterioro). Los sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 100/50 tuvieron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida general relacionada específicamente con el asma, definida por una diferencia entre grupos de $\geq 0,5$ puntos en el cambio desde el período basal en el puntaje del AQLQ (diferencia de 1,25 puntos en el AQLQ en comparación con placebo).

Estudio 2: Estudio Clínico con SERETIDE DISKUS 250/50

Este estudio de 12 semanas, controlado con placebo, realizado en EE.UU., comparó SERETIDE DISKUS 250/50 con sus componentes individuales, propionato de fluticasona 250 mcg y salmeterol 50 mcg, en 349 sujetos con asma que usaban CSI (dosis diarias de dipropionato de beclometasona 462 a 672 mcg; flunisolida 1.250 a 2.000 mcg; aerosol para inhalación de propionato de fluticasona 440 mcg; o acetónido de triamcinolona 1.100 a 1.600 mcg). Las mediciones del VEF₁ en el período basal fueron similares en todos los tratamientos: SERETIDE DISKUS 250/50, 2,23 L; propionato de fluticasona 250 mcg, 2,12 L; salmeterol, 2,20 L; y placebo, 2,19 L.

Los resultados de eficacia en este estudio fueron similares a los observados en el Estudio 1. Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 mostraron mejoras significativamente mayores en el VEF₁ (0,48 L, 23%) en comparación con propionato de fluticasona 250 mcg (0,25 L, 13%), salmeterol (0,05 L, 4%) y placebo (disminución de 0,11 L, disminución del 5%). Una cantidad menor estadísticamente significativa de sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 250/50 fueron retirados de este estudio por empeoramiento del asma (4%) en comparación con propionato de fluticasona (22%), salmeterol (38%) y placebo (62%). Además, SERETIDE DISKUS 250/50 fue superior a propionato de fluticasona, salmeterol y placebo en las mejoras del PEF matutino y nocturno. Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 también tuvieron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida general relacionada específicamente con el asma, tal como se describe en el Estudio 1 (diferencia de 1,29 puntos en el AQLQ en comparación con placebo).

Estudio 3: Estudio Clínico con SERETIDE DISKUS 500/50: Este estudio de 28 semanas, realizado fuera de EE.UU., comparó SERETIDE DISKUS 500/50 con propionato de fluticasona 500 mcg solo y en tratamiento concomitante (salmeterol 50 mcg más propionato de fluticasona 500 mcg administrados con inhaladores separados) dos veces por día en 503 sujetos con asma que usaban CSI (dosis diarias de dipropionato de beclometasona 1.260 a 1.680 mcg; budesonida 1.500 a 2.000 mcg; flunisolida 1.500 a 2.000 mcg; o aerosol para inhalación de propionato de fluticasona 660 a 880 mcg [750 a 1.000 mcg de polvo para inhalación]). El parámetro de eficacia primario, el PEF matutino, se midió diariamente durante las primeras 12 semanas del estudio. El principal objetivo de las semanas 13 a 28 fue la recopilación de datos de seguridad.

Las mediciones del PEF en el período basal fueron similares en todos los tratamientos: SERETIDE DISKUS 500/50, 359 L/min; propionato de fluticasona 500 mcg, 351 L/min; y tratamiento concomitante, 345 L/min. El PEF matutino mejoró significativamente con SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con propionato de fluticasona 500 mcg a lo largo de las 12 semanas del tratamiento. Las mejoras observadas en el PEF matutino con SERETIDE DISKUS 500/50 fueron similares a las observadas con el tratamiento concomitante.

Comienzo de la Acción y Progresión de la Mejora en el Control del Asma

Se evaluó el comienzo de la acción y la progresión de la mejora del control del asma en los 2 estudios controlados con placebo, realizados en EE.UU. Después de la primera dosis, la mediana del tiempo hasta el comienzo de la broncodilatación clínicamente significativa (mejora $\geq 15\%$ en el VEF₁) en la mayoría de los sujetos se observó dentro de los 30 a 60 minutos. La mejora máxima en el VEF₁ ocurrió generalmente en el término de 3 horas, y la mejora clínicamente significativa se mantuvo durante 12 horas (Figura 2). Luego de la dosis inicial, el VEF₁ previo a la dosis relativo al Día 1 del período basal mejoró notablemente durante la primera semana de tratamiento y siguió mejorando durante las 12 semanas de tratamiento en ambos estudios. No se observó disminución del efecto broncodilatador de 12 horas con SERETIDE DISKUS 100/50 (Figuras 2 y 3) ni con SERETIDE DISKUS 250/50 según la evaluación del VEF₁ realizada luego de 12 semanas de tratamiento.

Figura 2. Cambio del Porcentaje en el VEF₁ Seriado de 12 Horas en Sujetos con Asma Previamente Tratados con Corticosteroides Inhalados o Salmeterol (Estudio 1) Primer Día de Tratamiento

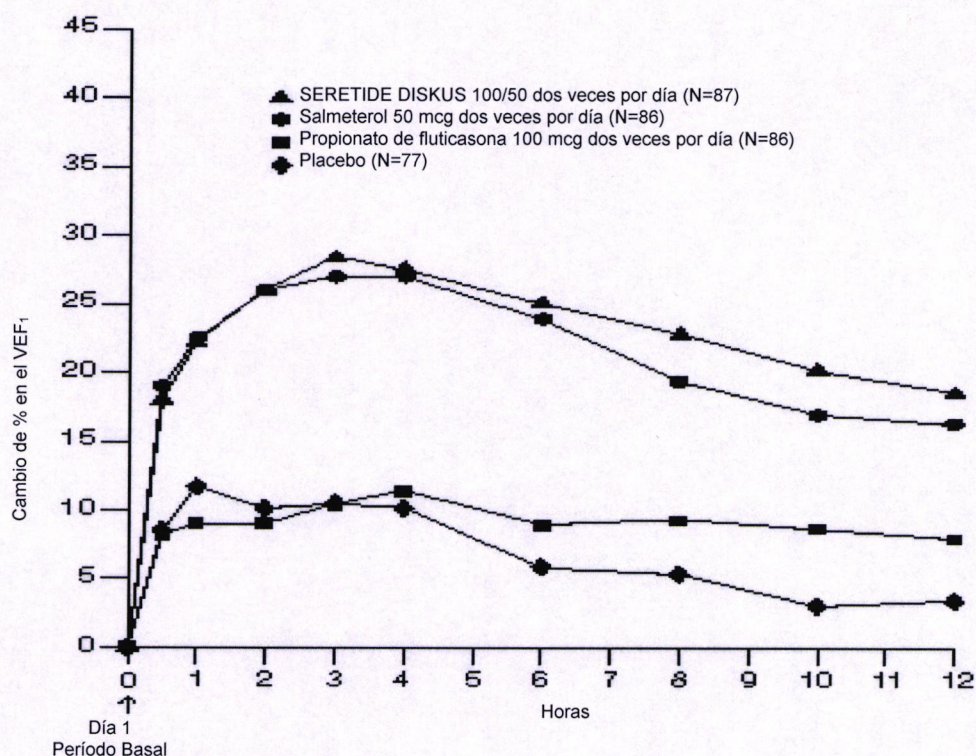
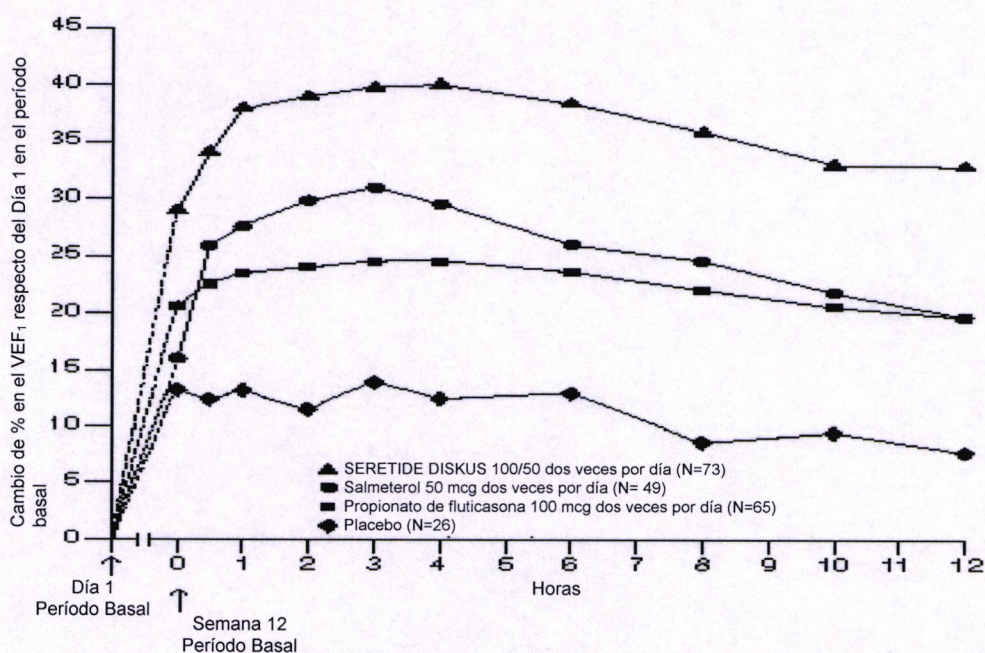


Figura 3. Cambio del Porcentaje en el VEF₁ Seriado de 12 Horas en Sujetos con Asma Previamente Tratados con Corticosteroides Inhalados o Salmeterol (Estudio 1). Último Día de Tratamiento (Semana 12)



La reducción de los síntomas del asma y del uso de rescate de VENTOLIN aerosol para Inhalación y la mejora de los PEF matutino y nocturno también ocurrieron durante el primer día de tratamiento con SERETIDE DISKUS, y siguieron mejorando a lo largo de las 12 semanas de tratamiento en ambos estudios.

Sujetos Pediátricos

En un estudio de 12 semanas realizado en EE.UU., se comparó SERETIDE DISKUS 100/50 dos veces por día con propionato de fluticasona 100 mcg polvo para inhalación dos veces por día en 203 niños con asma de 4 a 11 años de edad. Al inicio del estudio, los niños recibían un tratamiento sintomático con dosis bajas de CSI (dipropionato de beclometasona, 252 a 336 mcg/día; budesonida, 200 a 400 mcg/día; flunisolida, 1.000 mcg/día; acetónido de triamcinolona, 600 a 1.000 mcg/día; o propionato de fluticasona, 88 a 250 mcg/día). El objetivo primario de este estudio fue determinar la seguridad de SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con el polvo para inhalación de propionato de fluticasona 100 mcg en este grupo etario; no obstante, el estudio también comprendía mediciones de eficacia secundarias de la función pulmonar. Se obtuvo el VEF₁ matutino previo a la dosis en el período basal y al Final del Estudio (último resultado disponible del VEF₁) en niños de entre 6 y 11 años de edad. En los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 100/50, el VEF₁ aumentó de 1,70 L en el período basal (n=79) a 1,88 L al Final del Estudio (n=69), en comparación con un aumento de 1,65 L en el período basal (n=83) a 1,77 L al Final del Estudio (n=75) en sujetos que recibieron propionato de fluticasona 100 mcg.

Los hallazgos de este estudio, así como la extrapolación de los datos de eficacia de sujetos de 12 años de edad y mayores, respaldan la conclusión general de que SERETIDE DISKUS 100/50 es eficaz para el tratamiento del asma en sujetos de entre 4 y 11 años de edad.

Estudios de Seguridad y Eficacia que Comparan SERETIDE DISKUS con Propionato de Fluticasona

Eventos Serios Relacionados con el Asma: Se realizaron dos estudios de 26 semanas, aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos, con comparador activo para comparar la seguridad y eficacia de SERETIDE DISKUS con propionato de fluticasona polvo para inhalación en sujetos adultos y adolescentes (Estudio 4, NCT01475721) y en sujetos pediátricos de 4 a 11 años de edad (Estudio 5, NCT01462344). El objetivo de seguridad primario en ambos estudios fue evaluar si la adición de hidroxinaftoato de salmeterol a la terapia de propionato de fluticasona (SERETIDE DISKUS) no era inferior al CSI propionato de fluticasona en términos del riesgo de eventos serios relacionados con el asma (hospitalización, intubación endotraqueal y muerte). Los estudios se diseñaron para excluir los márgenes de riesgo preestablecidos para los eventos serios relacionados con el asma de 2,0 para el Estudio 4 y 2,7 para el Estudio 5. Un comité ciego de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

En el Estudio 4 se enrolaron sujetos con asma persistente de moderada a severa con antecedentes de hospitalizaciones relacionadas con el asma o, al menos, 1 exacerbación en el año anterior, tratados con corticosteroides sistémicos. Se incluyó un total de 11.679 sujetos adultos y adolescentes [5.834 recibían SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50 o SERETIDE DISKUS 500/50 y 5.845 recibían propionato de fluticasona polvo para inhalación (100, 250 o 500 mcg)]. En el Estudio 5 se enrolaron sujetos con diagnóstico de asma y un antecedente de, al menos, 1 exacerbación de asma en el año anterior, tratados con corticosteroides sistémicos. Se incluyó un total de 6.208 sujetos de entre 4 y 11 años de edad [3.107 recibían SERETIDE DISKUS 100/50 o SERETIDE DISKUS 250/50 y 3.101 recibían propionato de fluticasona polvo para inhalación (100 o 250 mcg)]. En ambos estudios, se excluyeron los sujetos con asma que ponía en riesgo su vida. En los Estudios 4 y 5, SERETIDE DISKUS no fue inferior al propionato de fluticasona en términos de tiempo hasta el primer evento serio relacionado con el asma, según los márgenes de riesgo preestablecidos, con relaciones de riesgo estimadas de 1,03 (IC del 95%: 0,64; 1,66) y 1,29 (IC del 95%: 0,73; 2,27), respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Eventos Serios Relacionados con el Asma en los Estudios 4 y 5 de 26 Semanas

	Sujetos Adultos y Adolescentes de 12 Años de Edad y Mayores (Estudio 4)		Sujetos Pediátricos de 4 a 11 Años de Edad (Estudio 5)	
	SERETIDE DISKUS (n=5.834)	Polvo para Inhalación de Propionato de Fluticasona (n=5.845)	SERETIDE DISKUS (n=3.107)	Polvo para Inhalación de Propionato de Fluticasona (n=3.101)
Evento serio relacionado con el asma (hospitalización, intubación endotraqueal y muerte) ^a	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Relación de riesgo (SERETIDE DISKUS/ propionato de fluticasona)	1,03 (0,64-1,66) ^b		1,29 (0,73-2,27) ^b	
Muerte relacionada con el asma	0	0	0	0
Intubación (endotraqueal) relacionada con el asma	0	2	0	0
Hospitalización relacionada con el asma (permanencia ≥24 horas)	34	33	27	21

^aCantidad de sujetos con eventos que ocurrieron dentro de los 6 meses luego del primer uso del fármaco del estudio o 7 días luego de la última fecha del tratamiento con el fármaco del estudio, lo que haya ocurrido más tarde. Los sujetos pueden presentar uno o más eventos, pero sólo se tiene en cuenta el primer evento para el análisis. Un comité ciego de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

^bLa relación de riesgo del tiempo hasta el primer evento se basó en el modelo de riesgos proporcionales de Cox con una co-variable simple de tratamiento (SERETIDE DISKUS versus propionato de fluticasona) y riesgos en el período basal estratificados según el medicamento contra asma al ingreso/estado de control del asma. Si las estimaciones del IC del 95% superiores para el riesgo relativo eran <2,0 (Estudio 4) o <2,7 (Estudio 5), entonces se establecía que no había inferioridad.

Efecto en las Exacerbaciones: Los Estudios 4 y 5 incluyeron el tiempo hasta la primera exacerbación como criterio de valoración secundario, donde la exacerbación se definió como un deterioro del asma que requería el uso de corticosteroides sistémicos por, al menos, 3 días o -en el caso de pacientes hospitalizados o que fueron a la guardia debido al asma- que requería corticosteroides sistémicos. En los Estudios 4 y 5, la relación de riesgo para el tiempo hasta la primera exacerbación de asma para SERETIDE DISKUS relativo al polvo para inhalación de propionato de fluticasona fue 0,79 (IC del 95%: 0,70; 0,89) y 0,86 (IC del 95%: 0,73; 1,01), respectivamente. La diferencia en las exacerbaciones se debió principalmente a una reducción en aquellos que requerían corticosteroides sistémicos únicamente.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La eficacia de SERETIDE DISKUS 250/50 y SERETIDE DISKUS 500/50 para el tratamiento de sujetos con EPOC fue evaluada en 6 estudios clínicos, de grupos paralelos, doble ciegos, aleatorizados, en sujetos adultos de 40 años de edad y mayores. Estos estudios se diseñaron principalmente para evaluar la eficacia de SERETIDE DISKUS en la función pulmonar (3 estudios), exacerbaciones (2 estudios) y supervivencia (1 estudio).

Función Pulmonar

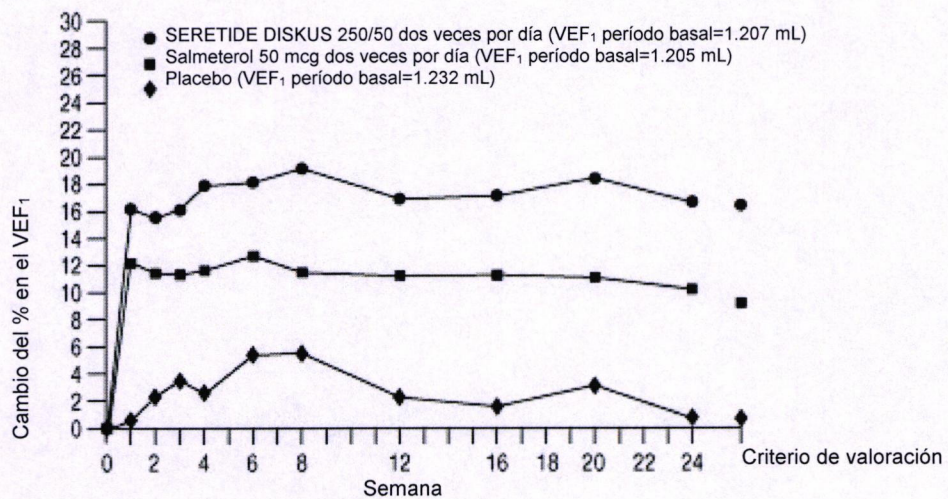
Dos (2) de los 3 estudios clínicos diseñados principalmente para evaluar la eficacia de SERETIDE DISKUS en la función pulmonar se realizaron en 1.414 sujetos con EPOC asociada a bronquitis crónica. En estos 2 estudios, todos los sujetos tenían antecedentes de tos productiva de esputo que no era atribuible a ningún otro proceso de enfermedad, casi todos los días durante al menos 3 meses del año por al menos 2 años. Los estudios fueron aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos y con tratamientos de 24 semanas de duración. Uno de los estudios evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 250/50 en comparación con sus componentes propionato de fluticasona 250 mcg y

salmeterol 50 mcg y con placebo, y el otro estudio evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con sus componentes propionato de fluticasona 500 mcg y salmeterol 50 mcg y con placebo. Los tratamientos de los estudios fueron polvos para inhalación administrados como una inhalación del inhalador DISKUS dos veces por día. Se discontinuaron los tratamientos de mantenimiento de la EPOC, excepto la teofilina. Los sujetos tuvieron una media del VEF₁ previo al broncodilatador del 41% y una reversibilidad del 20% al comienzo del estudio. El porcentaje de reversibilidad se calculó como 100 veces (VEF₁ posterior a albuterol menos VEF₁ previo a albuterol) /VEF₁ previo a albuterol.

Las mejoras de la función pulmonar (definida por el VEF₁ previo a la dosis y posterior a la dosis) fueron significativamente mayores con SERETIDE DISKUS que con propionato de fluticasona, salmeterol o placebo. La mejora de la función pulmonar con SERETIDE DISKUS 500/50 fue similar a la observada con SERETIDE DISKUS 250/50.

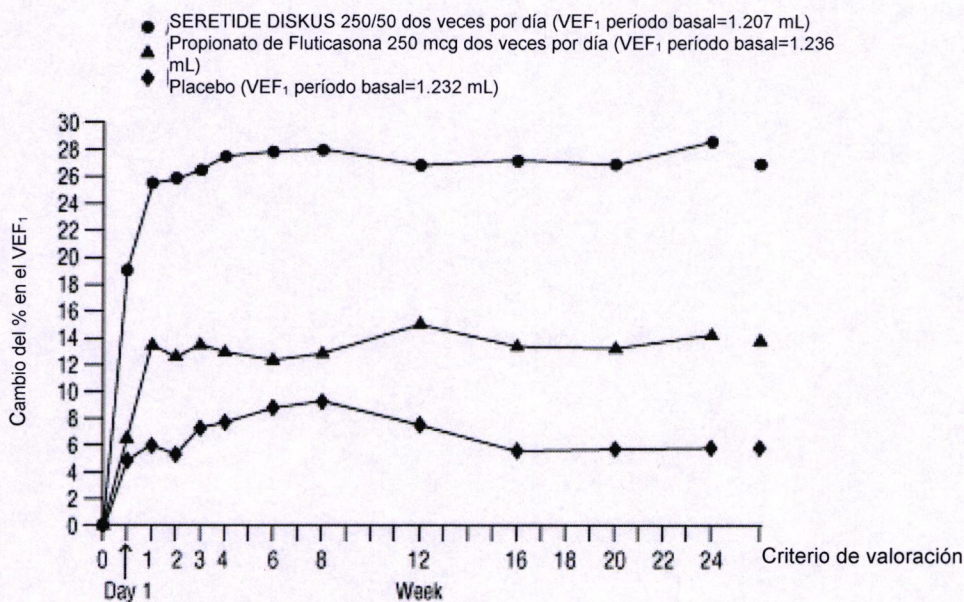
Las Figuras 4 y 5 muestran los resultados del VEF₁ previo a la dosis y 2 horas después de la dosis, respectivamente, del estudio con SERETIDE DISKUS 250/50. Para dar cuenta de los retiros de los sujetos durante el estudio, se evaluó el VEF₁ al Final del Estudio (último VEF₁ evaluable). Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en el VEF₁ previo a la dosis al Final del Estudio (165 mL, 17%) en comparación con salmeterol 50 mcg (91 mL, 9%) y placebo (1 mL, 1%), lo que demuestra la contribución del propionato de fluticasona a mejorar la función pulmonar con SERETIDE DISKUS (Figura 4). Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en el VEF₁ posterior a la dosis al Final del Estudio (281 mL, 27%) en comparación con propionato de fluticasona 250 mcg (147 mL, 14%) y placebo (58 mL, 6%), lo que demuestra la contribución del salmeterol a mejorar la función pulmonar con SERETIDE DISKUS (Figura 5).

Figura 4. VEF₁ Previo a la Dosis: Media del Cambio del Porcentaje desde el Período Basal en Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.



	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
SERETIDE DISKUS 250/50	178	144	124	171
Salmeterol 50 mcg	177	135	119	168
Placebo	185	139	125	172

Figura 5. VEF₁ Dos Horas Después de la Dosis: Media del Cambio del Porcentaje desde el Período Basal en el Tiempo en Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica



	Day 1		Week	
	N		N	N
SERETIDE DISKUS 250/50	78		144	117 171
Propionato de Fluticasona 250 mcg	83		147	130 175
Placebo	85		139	119 172

El tercer estudio, de 1 año de duración, evaluó SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg y placebo en 1.465 sujetos. Los sujetos tenían antecedentes establecidos de EPOC y exacerbaciones, un VEF₁ previo al broncodilatador <70% del esperado al comienzo del estudio y reversibilidad del 8,3%. El criterio de valoración primario fue la comparación del VEF₁ previo al broncodilatador en los grupos que recibían SERETIDE DISKUS 500/50 o placebo. Los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50 tuvieron mayores mejoras en el VEF₁ (113 mL, 10%) que con propionato de fluticasona 500 mcg (7 mL, 2%), salmeterol (15 mL, 2%) y placebo (-60 mL, -3%).

Exacerbaciones

Se diseñaron dos estudios para evaluar principalmente el efecto de SERETIDE DISKUS 250/50 en las exacerbaciones. En estos dos estudios, se definió exacerbación como empeoramiento de 2 o más síntomas principales (disnea, volumen de esputo y purulencia del esputo) o empeoramiento de 1 síntoma principal junto con alguno de los siguientes síntomas menores: dolor de garganta, resfrios (secreción nasal y/o congestión nasal), fiebre sin ninguna otra causa y aumento de la tos o sibilancias durante al menos 2 días consecutivos. Las exacerbaciones de la EPOC fueron consideradas de severidad moderada si requerían tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, y grave si requerían hospitalización.

Las exacerbaciones también fueron evaluadas como un criterio de valoración secundario en los estudios de 1 y 3 años con SERETIDE DISKUS 500/50. Estos 2 estudios no incluyeron una definición sintomática de exacerbación. Las exacerbaciones fueron definidas según su severidad: si requerían tratamiento con antibióticos y/o corticosteroides sistémicos (moderadamente severas) o si requerían hospitalización (severas).

Los dos estudios de exacerbaciones con SERETIDE DISKUS 250/50 fueron idénticos y diseñados para evaluar el efecto de SERETIDE DISKUS 250/50 y salmeterol 50 mcg, cada uno de ellos administrado dos veces por día, en las exacerbaciones de la EPOC durante un periodo de 12 meses. Un total de 1.579 sujetos tenía antecedentes establecidos de EPOC (pero ningún otro trastorno respiratorio significativo). Los sujetos tuvieron un VEF₁ previo al broncodilatador del 33% del esperado, una media de reversibilidad del 23% en el período basal y antecedentes de ≥1 exacerbación de EPOC en el año anterior que fueron moderadas o severas. Se trató a todos los sujetos con SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día durante un período de preinclusión de 4 semanas antes de que fueran asignados al tratamiento del estudio con SERETIDE DISKUS 250/50 o salmeterol 50 mcg dos veces por día. En ambos estudios, el tratamiento con SERETIDE DISKUS 250/50 produjo una tasa anual de exacerbaciones de la EPOC moderadas/severas significativamente menor en comparación con salmeterol (reducción del 30,5% [IC del 95%: 17,0; 41,8], P <0,001) en el

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

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

primer estudio y (reducción del 30,4% [IC del 95%: 16,9; 41,7], $P < 0,001$) en el segundo estudio. Los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 250/50 también tuvieron tasas anuales de exacerbaciones que requerían tratamiento con corticosteroides orales significativamente menores en comparación con los sujetos tratados con salmeterol (reducción del 39,7% [IC del 95%: 22,8; 52,9], $P < 0,001$) en el primer estudio y (reducción del 34,3% [IC del 95%: 18,6; 47,0], $P < 0,001$) en el segundo estudio. En ambos estudios, los criterios de valoración secundarios, incluida la función pulmonar y los puntajes de síntomas, mejoraron más en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 250/50 que en los tratados con salmeterol 50 mcg.

Las exacerbaciones fueron evaluadas en estudios de 1 y 3 años con SERETIDE DISKUS 500/50 como uno de los criterios de valoración secundarios de la eficacia. En el estudio de 1 año, el grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 tuvo una tasa de exacerbaciones moderadas y severas significativamente menor en comparación con placebo (reducción del 25,4% en comparación con placebo [IC del 95%: 13,5; 35,7]) pero no cuando la comparación se hizo con sus componentes (reducción del 7,5% en comparación con propionato de fluticasona [IC del 95%: -7,3; 20,3] y reducción del 7% en comparación con salmeterol [IC del 95%: -8,0; 19,9]). En el estudio de 3 años, el grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 tuvo una tasa significativamente moderadas y severas menor de exacerbaciones en comparación con cada uno de los demás grupos de tratamiento (reducción del 25,1% en comparación con placebo [IC 95%: 18,6; 31,1], reducción del 9,0% en comparación con propionato de fluticasona [IC del 95%: 1,2; 16,2], y reducción del 12,2% en comparación con salmeterol [IC del 95%: 4,6; 19,2].

No se realizaron estudios para comparar directamente la eficacia de SERETIDE DISKUS 250/50 con SERETIDE DISKUS 500/50 en las exacerbaciones. Entre los estudios, la reducción de exacerbaciones observada con SERETIDE DISKUS 500/50 no fue mayor que la reducción de exacerbaciones observada con SERETIDE DISKUS 250/50.

Supervivencia

Un estudio de 3 años, multicéntrico, internacional evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg y placebo en la supervivencia de 6.112 sujetos con EPOC. Durante el estudio se permitió a los sujetos seguir su tratamiento habitual para la EPOC con excepción de otros CSI y broncodilatadores de acción prolongada. Los sujetos tenían entre 40 y 80 años de edad y antecedentes establecidos de EPOC, un VEF₁ previo al broncodilatador <60% del esperado al inicio del estudio y <10% de la reversibilidad esperada. Los sujetos que fueron retirados por cualquier motivo del tratamiento doble ciego recibieron seguimiento durante el período completo de los 3 años del estudio para determinar el estado de la supervivencia. El criterio de valoración primario de eficacia fue la muerte por cualquier causa. La supervivencia con SERETIDE DISKUS 500/50 no mejoró significativamente en comparación con placebo o con los componentes individuales (tasa de mortalidad por cualquier causa con SERETIDE DISKUS 12,6% versus a 15,2% con placebo). Las tasas de mortalidad por cualquier causa fueron de 13,5% y 16,0% en los grupos tratados con salmeterol 50 mcg y propionato de fluticasona 500 mcg, respectivamente. Los criterios de valoración secundarios, incluida la función pulmonar (VEF₁ posterior al broncodilatador), mejoraron con SERETIDE DISKUS 500/50, salmeterol 50 mcg y propionato de fluticasona 500 mcg en comparación con placebo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

SERETIDE DISKUS se debe administrar una inhalación dos veces por día por vía inhalatoria oral únicamente. Luego de la inhalación, el paciente debe enjuagarse la boca con agua sin tragarla para reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

No se recomienda la administración más frecuente ni una mayor cantidad de inhalaciones (más de una inhalación dos veces por día) de la concentración recetada de SERETIDE DISKUS ya que algunos pacientes son más propensos a presentar efectos adversos con dosis más altas de salmeterol. Los pacientes que usen SERETIDE DISKUS no deben utilizar un LABA adicional por ningún motivo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Asma

Si se manifestaran síntomas de asma en el período entre dosis, se deberá administrar un agonista β_2 inhalado de acción corta para el rescate inmediato.

Pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Para los pacientes de 12 años de edad y mayores, la dosis es una inhalación dos veces por día, aproximadamente cada 12 horas.

Al elegir la concentración de la dosis inicial de SERETIDE DISKUS, se deberá considerar la severidad de la enfermedad del paciente, según el tratamiento previo del asma, incluida la dosis de CSI, como también el control actual de los síntomas del asma y el riesgo de futuras exacerbaciones del paciente.

La dosis máxima recomendada es SERETIDE DISKUS 500/50 dos veces por día.

La mejora del control del asma luego de la administración de SERETIDE DISKUS podrá manifestarse dentro de los 30 minutos de iniciado el tratamiento, aunque el máximo beneficio podrá alcanzarse a la semana de iniciado el tratamiento o posteriormente. Individualmente los pacientes manifestarán un tiempo variable hasta el comienzo y grado de alivio de los síntomas.

Para los pacientes que no respondan adecuadamente a la dosis inicial luego de 2 semanas de tratamiento, reemplazar la concentración actual de SERETIDE DISKUS por una concentración mayor que podrá brindar una mejora adicional en el control del asma.

Si un régimen de dosis previamente efectivo no brinda la mejora adecuada en el control del asma, se deberá reevaluar el régimen terapéutico y se deberán considerar opciones terapéuticas adicionales (por ejemplo, reemplazar la concentración actual de SERETIDE DISKUS por una concentración mayor, agregar un CSI adicional, iniciar corticosteroides orales).

Pacientes Pediátricos de entre 4 y 11 Años de Edad

Para los pacientes con asma de entre 4 y 11 años de edad que no son controlados con un CSI, la dosis es una inhalación de SERETIDE DISKUS 100/50 dos veces por día, aproximadamente cada 12 horas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La dosis recomendada para los pacientes con EPOC es una inhalación de SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día, aproximadamente cada 12 horas.

Si se manifestara falta de aire en el período entre dosis, se deberá administrar un agonista β_2 inhalado de acción corta para el rescate inmediato.

CONTRAINDICACIONES

El uso de SERETIDE DISKUS está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos del asma o EPOC cuando se requieren medidas intensivas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o hipersensibilidad demostrada al propionato de fluticasona, salmeterol o cualquiera de los excipientes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y DESCRIPCIÓN**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos Serios Relacionados con el Asma – Hospitalizaciones, Intubaciones, Muerte

El uso de LABA como monoterapia (sin CSI) para el asma se encuentra asociado con un aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma [ver *Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial-SMART)*]. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia de LABA. Cuando los LABA se utilizan en una combinación de dosis fija con CSI, los datos de estudios clínicos extensos no muestran un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con los CSI solos (ver *Eventos Serios Relacionados con el Asma con Corticosteroides Inhalados/Agonistas β_2 Adrenérgicos de Acción Prolongada*).

Eventos Serios Relacionados con el Asma con Corticosteroides Inhalados/Agonistas β_2 Adrenérgicos de Acción Prolongada

Se realizaron cuatro (4) estudios clínicos extensos de seguridad, con control activo, doble ciego, aleatorizados, de 26 semanas, para evaluar el riesgo de los eventos serios relacionados con el asma cuando se utilizaba LABA en combinación con dosis fija con CSI en comparación con CSI solo, en sujetos con asma. Tres (3) estudios incluyeron sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores: 1 estudio comparó el propionato de fluticasona/salmeterol polvo para inhalación (SERETIDE DISKUS) con propionato de fluticasona polvo para inhalación (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**); 1 estudio comparó furoato de mometasona/formoterol con furoato de mometasona; y 1 estudio comparó budesonida/formoterol con budesonida. El cuarto estudio incluyó sujetos pediátricos de entre 4 y 11

años de edad y comparó el polvo para inhalación de propionato de fluticasona/salmeterol con el polvo para inhalación de propionato de fluticasona (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**). El criterio de valoración primario de seguridad para los 4 estudios fueron los eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte). Un comité ciego de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

Los 3 estudios con adultos y adolescentes se diseñaron para descartar un margen de riesgo de 2,0, y el estudio pediátrico se diseñó para descartar un margen de riesgo de 2,7. Cada estudio individual alcanzó el objetivo preestablecido y demostró la no inferioridad de CSI/LABA frente a CSI solo. Un metaanálisis de los 3 estudios con adultos y adolescentes no demostró un aumento significativo del riesgo de los eventos serios relacionados con el asma con una combinación de dosis fija de CSI/LABA en comparación con un CSI solo (Tabla 4). Estos estudios no fueron diseñados para descartar todos los riesgos de eventos serios relacionados con el asma con CSI/LABA en comparación con CSI.

Tabla 4. Metaanálisis de Eventos Serios Relacionados con el Asma en Sujetos con Asma de 12 Años de Edad y Mayores

	CSI/LABA (n=17.537)^a	CSI (n=17.552)^a	CSI/LABA vs. CSI Relación de Riesgo (IC del 95%)^b
Evento serio relacionado con el asma ^c	116	105	1,10 (0,85; 1,44)
Muerte relacionada con el asma	2	0	
Intubación relacionada con el asma (endotraqueal)	1	2	
Hospitalización relacionada con el asma (permanencia ≥24 horas)	115	105	

CSI = Corticosteroide Inhalado, LABA=Beta₂ Agonista Adrenérgico de Acción Prolongada.

^aSujetos aleatorizados que han tomado, al menos, una dosis del fármaco del estudio. Se utilizó el tratamiento programado para el análisis.

^bSe estimó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo hasta el primer evento con riesgos del período basal estratificados según cada uno de los 3 estudios.

^cCantidad de sujetos con eventos que ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores al primer uso del fármaco del estudio o 7 días luego de la última fecha del fármaco del estudio, lo que haya ocurrido más tarde. Los sujetos pueden presentar uno o más eventos, pero se contó únicamente el primer evento a los fines del análisis. Un comité de adjudicación independiente, ciego y único determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

El estudio de seguridad pediátrica incluyó 6.208 sujetos pediátricos de entre 4 y 11 años de edad que recibieron CSI/LABA (propionato de fluticasona/salmeterol polvo para inhalación) o CSI (propionato de fluticasona polvo para inhalación). En este estudio, 27/3.107 (0,9%) sujetos aleatorizados a CSI/LABA y 21/3.101 (0,7%) sujetos aleatorizados a CSI manifestaron un evento serio relacionado con el asma. No hubo muertes ni intubaciones relacionadas con el asma. Los CSI/LABA no mostraron un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con el asma en comparación con los CSI según el margen de riesgo preestablecido (2,7), con una relación de riesgo estimada de tiempo hasta el primer evento de 1,29 (IC del 95%: 0,73; 2,27).

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en el Asma (SMART)

Un estudio de 28 semanas en EE.UU., controlado con placebo que comparó la seguridad de salmeterol con placebo, cada uno de ellos agregado al tratamiento habitual del asma, demostró un aumento de las muertes relacionadas con el asma en los sujetos que recibieron salmeterol (13/13.176 en sujetos tratados con salmeterol en comparación con 3/13.179 en sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC del 95%: 1,25; 15,34]). No se requirió el uso de CSI de base en el estudio SMART. El aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma se considera un efecto de clase de la monoterapia con LABA.

Empeoramiento de la enfermedad y Episodios Agudos

SERETIDE DISKUS no se debe iniciar en pacientes durante episodios de asma o EPOC con deterioro rápido o que puedan poner en riesgo la vida. SERETIDE DISKUS no se ha estudiado en sujetos con deterioro agudo del asma o EPOC. Iniciar SERETIDE DISKUS en este grupo no es apropiado.

Se han reportado eventos respiratorios agudos serios, incluidos fallecimientos, al iniciar salmeterol, un componente de SERETIDE DISKUS, en pacientes con empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma. En la mayoría de los casos, esto ha ocurrido en pacientes con asma severa (por ejemplo, pacientes con antecedentes de dependencia a los corticosteroides, función pulmonar deficiente, intubación, ventilación mecánica, hospitalizaciones frecuentes, exacerbaciones de asma previas que pusieron en riesgo la vida) y en algunos pacientes con deterioro agudo del asma (por ejemplo, pacientes con aumento significativo de los síntomas, aumento de la necesidad de agonistas β_2 inhalados de acción corta; disminución de la respuesta a los medicamentos habituales; aumento de la necesidad de corticosteroides sistémicos; asistencia reciente a la guardia; deterioro de la función pulmonar). No obstante, estos eventos también han ocurrido en unos pocos pacientes con asma menos severa. No ha sido posible determinar si salmeterol ha contribuido a dichos eventos a partir de estos informes.

El aumento del uso de agonistas β_2 inhalados de acción corta es un indicador del deterioro del asma. En estas situaciones, el paciente debe ser reevaluado inmediatamente, analizando el régimen del tratamiento, considerando especialmente la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de SERETIDE DISKUS por una concentración mayor, agregar un CSI adicional o iniciar corticosteroides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una inhalación dos veces por día de SERETIDE DISKUS.

No se debe usar SERETIDE DISKUS para el rescate de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. SERETIDE DISKUS no ha sido estudiado en rescate de síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para dicho propósito. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista β_2 inhalado de acción corta.

Al comenzar un tratamiento con SERETIDE DISKUS, se debe indicar a los pacientes que han estado tomando agonistas β_2 inhalados de acción corta u orales en forma regular (por ejemplo, 4 veces por día) que discontinúen el uso regular de dichos medicamentos.

Uso excesivo de SERETIDE DISKUS y uso con otros agonistas β_2 de acción prolongada

No se debe usar SERETIDE DISKUS en forma más frecuente que la recomendada, en dosis más altas que las recomendadas o junto con otros medicamentos que contengan LABA, ya que puede conducir a una sobredosis. Se han reportado muertes y efectos cardiovasculares clínicamente significativos asociados con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalados. Los pacientes que usen SERETIDE DISKUS no deben utilizar otros medicamentos que contengan un LABA (por ejemplo, salmeterol, formoterol fumarato, tartrato de arformoterol, indacaterol) por ningún motivo.

Efectos locales de los Corticosteroides inhalados

En estudios clínicos, se ha manifestado el desarrollo de infecciones localizadas de la boca y faringe por *Candida albicans* en sujetos tratados con SERETIDE DISKUS. Cuando se desarrolla dicha infección, se debe tratar con la adecuada terapia antimicótica local o sistémica (es decir, oral) mientras se continúa con el tratamiento con SERETIDE DISKUS; no obstante, en algunas ocasiones se debe interrumpir el tratamiento con SERETIDE DISKUS. Se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua sin tragarla luego de la inhalación para reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

Neumonía

Los médicos deben permanecer alertas al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones frecuentemente se superponen.

Se han reportado infecciones del tracto respiratorio interior, incluida la neumonía, en pacientes con EPOC luego de la administración inhalada de corticosteroides, incluidos propionato de fluticasona y SERETIDE DISKUS. En 2 estudios de réplica de 1 año realizados en 1.579 sujetos con EPOC, hubo una incidencia de neumonía más alta informada en los sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 250/50 (7%) que en aquellos que recibían salmeterol 50 mcg (3%). La incidencia de neumonía en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS fue más alta en los sujetos mayores de 65 años de edad (9%) en comparación con la incidencia en los sujetos menores de 65 años de edad (4%) (ver **REACCIONES ADVERSAS, USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

En un estudio de 3 años realizado en 6.184 sujetos con EPOC, hubo una incidencia mayor de neumonía reportada en los sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con

placebo (16% con SERETIDE DISKUS 500/50, 14% con propionato de fluticasona 500 mcg, 11% con salmeterol 50 mcg y 9% con placebo). Al igual que lo observado en los estudios de 1 año con SERETIDE DISKUS 250/50, la incidencia de neumonía fue más alta en los sujetos mayores de 65 años de edad (18% con SERETIDE DISKUS 500/50 versus 10% con placebo) en comparación con los sujetos menores de 65 años de edad (14% con SERETIDE DISKUS 500/50 versus 8% con placebo) (Ver **REACCIONES ADVERSAS, USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Inmunosupresión

Las personas que utilizan medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a sufrir infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden presentar un desarrollo más serio o incluso fatal en niños o adultos susceptibles que utilicen corticosteroides. En los niños o adultos que no hayan tenido esas enfermedades o que no se encuentren debidamente inmunizados, se debe tener especial precaución para evitar la exposición. Se desconoce cómo la dosis, la vía de administración y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de desarrollar una infección diseminada. También se desconoce la contribución de la enfermedad de base y/o del tratamiento previo con corticosteroides a dicho riesgo. Si un paciente se encuentra expuesto a la varicela, puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina de varicela zóster (VZIG). Si un paciente se encuentra expuesto al sarampión, puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina intramuscular agrupada (IG). (Consultar el prospecto correspondiente para ver la información de prescripción completa de VZIG e IG.) Si se manifiesta varicela, se debe considerar el tratamiento con agentes antivirales.

Los CSI se deben utilizar con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones por tuberculosis activa o latente de las vías respiratorias; infecciones sistémicas micóticas, bacterianas, virales o parasitarias o herpes ocular simplex.

Cambio de tratamiento con Corticosteroides Sistémicos

Se debe tener especial cuidado en pacientes que fueron cambiados de tratamiento de corticosteroides sistémicamente activos a CSI porque se han producido muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma durante el cambio y luego del tratamiento con corticosteroides sistémicos a menores CSI sistémicamente disponibles. Luego de la discontinuación de los corticosteroides sistémicos, se necesitan unos meses para la recuperación de la función hipotalámica-pituitaria-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que han sido mantenidos previamente con 20 mg o más de prednisona (o su equivalente) pueden ser más susceptibles, en particular cuando los corticosteroides sistémicos han sido discontinuados casi completamente. Durante este período de supresión del HPA, los pacientes pueden manifestar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando son expuestos a traumas, cirugías o infecciones (en particular, gastroenteritis) u otras afecciones asociadas a la pérdida severa de electrolitos. Si bien SERETIDE DISKUS puede controlar los síntomas del asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas aporta menos que la cantidad fisiológica normal de glucocorticoide sistémico y NO aporta la actividad mineral corticoidea necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o un ataque de asma severo, los pacientes que discontinuaron los corticosteroides sistémicos deben ser instruidos para retomar el tratamiento con corticosteroides orales (en grandes dosis) inmediatamente y contactarse con su médico para más instrucciones. También se debe indicar a estos pacientes que usen una credencial identificatoria en donde se explique que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés o ataque de asma severo.

Los pacientes que requieren corticosteroides orales deben reducir gradualmente el uso de los corticosteroides sistémicos luego de cambiar a SERETIDE DISKUS. Se puede alcanzar la reducción de prednisona reduciendo la dosis diaria de prednisona en 2,5 mg semanalmente durante la terapia con SERETIDE DISKUS. Se debe monitorear atentamente la función pulmonar (media del volumen espiratorio forzado en un segundo [VEF₁] o flujo espiratorio máximo matutino [PEF AM]), el uso de beta agonistas y los síntomas del asma durante la discontinuación de corticosteroides orales. Además, se debe observar en los pacientes los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, tales como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión.

El cambio de pacientes de la terapia con corticosteroides sistémicos a SERETIDE DISKUS puede revelar afecciones alérgicas previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eczemas, artritis, afecciones eosinofílicas).

Durante la discontinuación de corticosteroides orales, algunos pacientes pueden manifestar síntomas de retiro de corticosteroides sistémicamente activos (por ejemplo, dolor muscular y/o articular, lasitud, depresión) a pesar del mantenimiento o incluso la mejora de la función pulmonar.

Hipercorticismo y Supresión Suprarrenal

En general, el propionato de fluticasona, un componente de SERETIDE DISKUS, ayudará a controlar los síntomas del asma con menos supresión de la función HPA que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que el propionato de fluticasona se absorbe en la circulación y puede ser activo sistémicamente en dosis más altas, los efectos beneficiosos de SERETIDE DISKUS al minimizar la disfunción del HPA puede esperarse únicamente cuando las dosis recomendadas no se excedan y se ajustan a la dosis efectiva más baja en cada paciente individual. Se ha demostrado una relación entre los niveles en plasma de propionato de fluticasona y los efectos inhibitorios en la producción estimulada de cortisol luego de 4 semanas de tratamiento con propionato de fluticasona aerosol para inhalación. Ya que existe una sensibilidad individual a los efectos en la producción de cortisol, los médicos deben tener en cuenta esta información al recetar SERETIDE DISKUS.

Debido a la posibilidad de absorción sistémica significativa de CSI en pacientes sensibles, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados con SERETIDE DISKUS respecto de cualquier indicio de efectos de corticosteroides sistémicos. Se debe prestar especial atención al monitorear pacientes luego de operaciones o durante períodos de estrés respecto de indicios de respuesta suprarrenal inadecuada.

Es posible que los efectos de los corticosteroides sistémicos tales como hipercorticismo y supresión adrenal (incluida la crisis adrenal) pueden aparecer en un número pequeño de pacientes sensibles a dichos efectos. Si estos efectos ocurren, SERETIDE DISKUS se debe reducir paulatinamente, según los procedimientos aceptados para reducir corticosteroides sistémicos y se deben considerar otros tratamientos para el manejo de los síntomas del asma.

Interacciones farmacológicas con Inhibidores Potentes del Citocromo P450 3A4

No se recomienda el uso de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con SERETIDE DISKUS ya que puede producir un aumento de los efectos adversos cardiovasculares y de los corticosteroides sistémicos (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**).

Broncoespasmo paradójico y síntomas de las vías respiratorias superiores

Al igual que con otros medicamentos inhalados, SERETIDE DISKUS puede producir broncoespasmo paradójico que pueden poner en riesgo la vida. Si se produce un broncoespasmo paradójico luego de la administración de la dosis con SERETIDE DISKUS, se debe tratar en forma inmediata con un broncodilatador inhalado de acción corta; se debe discontinuar SERETIDE DISKUS inmediatamente; y se debe establecer una terapia alternativa. Se han reportado síntomas de las vías respiratorias superiores de espasmo laríngeo, irritación o hinchazón, tales como estridor o asfixia, en pacientes que recibían SERETIDE DISKUS.

Reacciones de Hipersensibilidad Inmediatas

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediatas (por ejemplo, urticaria, angioedema, sarpullido, broncoespasmo, hipotensión), incluida anafilaxis, luego de la administración de SERETIDE DISKUS. Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche luego de la inhalación de los productos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben usar SERETIDE DISKUS (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central

Se ha asociado la estimulación beta-adrenérgica excesiva con convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con frecuencias de hasta 200 latidos/minuto, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar e insomnio (ver **SOBREDOSIFICACION**). Por lo tanto, SERETIDE DISKUS, al igual que todos los productos que contienen aminas simpaticomiméticas, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente con insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

Salmeterol, un componente de SERETIDE DISKUS, puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, medidos por la frecuencia del pulso, presión arterial y/o síntomas. Si bien dichos efectos son infrecuentes luego de la administración de salmeterol en las dosis recomendadas, en caso de que ocurran, se debe discontinuar el fármaco. Además, se ha reportado que los beta agonistas producen cambios en los electrocardiogramas (ECG), tales como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos. Grandes dosis de salmeterol oral o inhalado (12

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APODERADA

Página 26 de 245

Página 24 de 46

a 20 veces la dosis recomendada) se han asociado con una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa, que tienen el potencial de producir arritmias ventriculares. Se han reportado muertes con relación al uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados.

Reducción de la densidad mineral ósea

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración a largo plazo de productos que contienen CSI. Se desconoce la significancia clínica de los pequeños cambios en la DMO con respecto a las consecuencias a largo plazo tales como fracturas. Se debe monitorear a los pacientes que presenten los principales factores de riesgo de disminución de contenido mineral óseo, tales como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis, estado postmenopáusico, uso de tabaco, edad avanzada, nutrición deficiente o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (por ejemplo, anticonvulsivos, corticosteroides orales) y deben tratarse con los tratamientos de referencia establecidos. Debido a que los pacientes con EPOC frecuentemente tienen múltiples factores de riesgo de reducción de la DMO, se recomienda la evaluación de la DMO antes de iniciar SERETIDE DISKUS y posteriormente en forma periódica. Si se observan reducciones significativas de la DMO y se considera que SERETIDE DISKUS es médicamente importante para la terapia para la EPOC del paciente, se debe considerar seriamente el uso de medicamentos para tratar o prevenir la osteoporosis.

Estudio de 2 Años de propionato de fluticasona

Un estudio de 2 años realizado en 160 sujetos (mujeres de entre 18 y 40 años de edad, hombres de entre 18 y 50) con asma que recibían propionato de fluticasona aerosol para inhalación propulsado por clorofluorocarbonos (CFC) 88 o 440 mcg dos veces por día demostró que no había cambios estadísticamente significativos en la DMO en cualquier momento del tiempo (semanas 24, 52, 76 y 104 del tratamiento doble ciego), según se evaluó mediante absorciometría de rayos x de energía dual en las regiones lumbares L1 a L4.

Estudio de 3 Años de densidad mineral ósea

Se evaluaron los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 250/50 o salmeterol 50 mcg en la DMO en la columna lumbar L1-L4 y cadera completa en 186 sujetos con EPOC (de entre 43 y 87 años de edad) en un estudio doble ciego de 3 años. De los enrolados, se dio seguimiento a 108 sujetos (72 hombres y 36 mujeres) durante los 3 años completos. Las evaluaciones de la DMO se realizaron en el período basal y a intervalos de 6 meses. No se puede llegar a conclusiones a partir de este estudio en cuanto a la disminución de la DMO en sujetos tratados con SERETIDE DISKUS en comparación con salmeterol debido a la inconsistencia de las diferencias del tratamiento en los distintos sexos y entre la columna lumbar y la cadera completa.

En este estudio, se reportaron 7 fracturas no traumáticas en 5 sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y 1 fractura no traumática en 1 sujeto tratado con salmeterol. Ninguna de las fracturas no traumáticas se produjo en las vértebras, la cadera ni en los huesos largos.

Estudio de 3 Años de supervivencia

Se evaluaron los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg o placebo en la DMO en un subgrupo de 658 sujetos (mujeres y hombres de entre 40 y 80 años de edad) con EPOC en el estudio de 3 años de supervivencia. Las evaluaciones de la DMO se realizaron en el período basal y en las semanas 48, 108 y 158. No se puede llegar a conclusiones a partir de este estudio debido a la gran cantidad de abandonos (>50%) antes del final del seguimiento y a la mala distribución de covariables entre los grupos del tratamiento que pueden afectar la DMO.

Se estimó el riesgo de fractura para la población completa de sujetos con EPOC en el estudio de supervivencia (N=6.184). La probabilidad de sufrir una fractura durante 3 años fue 6,3% para SERETIDE DISKUS, 5,4% para propionato de fluticasona, 5,1% para salmeterol y 5,1% para placebo.

Efecto en el crecimiento

Los corticosteroides inhalados orales pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se debe monitorear el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben SERETIDE DISKUS en forma rutinaria (por ejemplo, mediante estadiómetro). A fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados orales, incluido SERETIDE DISKUS, se debe ajustar la dosis de cada paciente a la dosis más baja que controle efectivamente los síntomas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Glaucoma y cataratas

Se han reportado glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes con asma y EPOC luego de la administración a largo plazo de CSI, incluido propionato de fluticasona, un componente de SERETIDE DISKUS. Se debe considerar la derivación al oftalmólogo en pacientes que desarrollen síntomas oculares o usen SERETIDE DISKUS por plazos prolongados.

Se evaluaron los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg o placebo en cuanto al desarrollo de cataratas o glaucoma en un subgrupo de 658 sujetos con EPOC en un estudio de 3 años de supervivencia. Los estudios oftálmicos se realizaron en el período basal y en las semanas 48, 108 y 158. No se puede llegar a conclusiones a partir de este estudio debido a que la gran incidencia de cataratas en el período basal (61% a 71%) condujo a que una cantidad inadecuada de sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50 eran elegibles y se encontraban disponibles para la evaluación de cataratas al final del estudio (n=53). La incidencia de glaucoma recientemente diagnosticada fue del 2% con SERETIDE DISKUS 500/50, 5% con propionato de fluticasona, 0% con salmeterol y 2% con placebo.

Afecciones eosinofílicas y síndrome de Churg-Strauss

En casos poco frecuentes, los pacientes tratados con propionato de fluticasona inhalado, un componente de SERETIDE DISKUS, pueden presentar afecciones eosinofílicas sistémicas. Algunos de esos pacientes presentan características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que generalmente se trata con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos en general, pero no siempre, han sido asociados con la reducción y/o la discontinuación de la terapia con corticosteroides orales luego de la introducción de propionato de fluticasona. También se han reportado casos de afecciones eosinofílicas serias con otro CSI en este grupo clínico. Los médicos deben estar atentos a la eosinofilia, exantema vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías que presenten los pacientes. No se ha establecido una relación causal entre el propionato de fluticasona y estas afecciones de base.

Afecciones coexistentes

SERETIDE DISKUS, al igual que todos los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos que responden en forma inusual a las aminas simpaticomiméticas. Se ha informado que dosis relacionadas de agonista β_2 adrenoreceptor albuterol, cuando se administra por vía intravenosa, agravan la diabetes mellitus y cetoacidosis preexistentes.

Hipocalcemia e hiperglucemia

Los medicamentos beta agonistas adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes, posiblemente mediante derivación intracelular, lo que puede producir efectos adversos cardiovasculares (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacodinámicas**-). La disminución del potasio sérico es frecuentemente transitoria y no requiere suplementos. Infrecuentemente se observaron cambios clínicamente significativos en la glucosa en sangre y/o potasio sérico durante los estudios clínicos con SERETIDE DISKUS en las dosis recomendadas.

Interacciones medicamentosas

SERETIDE DISKUS se ha utilizado en forma concomitante con otros fármacos, incluidos agonistas β_2 de acción corta, metilxantinas y corticosteroides intranasales, frecuentemente utilizados en pacientes con asma o EPOC sin reacciones farmacológicas adversas (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacodinámicas**). No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con SERETIDE DISKUS.

Inhibidores del Citocromo P450 3A4

El propionato de fluticasona y el salmeterol, los componentes individuales de SERETIDE DISKUS, son sustratos del CYP3A4. No se recomienda el uso de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con SERETIDE DISKUS ya que puede producirse un aumento de corticosteroides sistémicos y un aumento de los efectos adversos cardiovasculares.

Ritonavir

Propionato de fluticasona

Un estudio de interacción farmacológica con propionato de fluticasona spray acuoso nasal realizado en sujetos sanos ha demostrado que ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4) puede aumentar significativamente la exposición de propionato de fluticasona en plasma, lo que conduce a una

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

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

reducción significativa de las concentraciones séricas de cortisol (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacocinéticas**). Durante el uso postcomercialización, se han reportado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, lo que condujo a efectos de corticosteroides sistémicos incluidos el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Ketoconazol

Propionato de fluticasona

La administración concomitante de propionato de fluticasona inhalado (1.000 mcg) y ketoconazol (200 mg una vez por día) condujo a un aumento de 1,9 veces la exposición de propionato de fluticasona en plasma y una disminución del 45% del área bajo la curva (ABC) del cortisol en plasma, pero sin efectos en la excreción urinaria de cortisol.

Salmeterol

En un estudio de interacción farmacológica realizado en 20 sujetos sanos, la administración concomitante de salmeterol inhalado (50 mcg dos veces por día) y ketoconazol oral (400 mg una vez por día) durante 7 días condujo a una mayor exposición sistémica a salmeterol (aumento de 16 veces el ABC y aumento de 1,4 veces la $C_{máx}$). Tres (3) sujetos fueron discontinuados debido a los efectos adversos del agonista β_2 (2 con prolongación del QTc y 1 con palpitaciones y taquicardia sinusal). Si bien no hubo un efecto estadístico en la media del QTc, la administración concomitante de salmeterol y ketoconazol se asoció con aumentos más frecuentes de la duración del QTc en comparación con la administración de salmeterol y placebo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos

SERETIDE DISKUS se debe administrar con extrema precaución en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa o antidepresivos tricíclicos, o dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación de dichos agentes, ya que la acción de salmeterol, un componente de SERETIDE DISKUS, en el sistema vascular puede verse potenciado por dichos agentes.

Agentes bloqueantes del receptor Beta-adrenérgico

Los betabloqueantes no sólo bloquean el efecto pulmonar de los β -agonistas, tales como el salmeterol, un componente de SERETIDE DISKUS, sino que también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes con asma o EPOC. Por lo tanto, en general no se debe tratar a los pacientes con asma o EPOC con betabloqueantes. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, puede ser que no exista otra alternativa aceptable al uso de agentes bloqueantes β -adrenérgicos para esos pacientes; se podría considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, a pesar de que deben administrarse con precaución.

Diuréticos no ahorradores de potasio

Los cambios del ECG y/o la hipocalcemia que pueden derivar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (tales como diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar considerablemente con los β -agonistas, tales como el salmeterol, un componente de SERETIDE DISKUS, especialmente cuando se excede la dosis recomendada del β -agonistas. Si bien se desconoce la significancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la administración concomitante de SERETIDE DISKUS con diuréticos no ahorradores de potasio.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Hay datos insuficientes sobre el uso de SERETIDE DISKUS o los monoproductos individuales, propionato de fluticasona e hidroxinaftoato de salmeterol, en mujeres embarazadas. Existen consideraciones clínicas con el uso de SERETIDE DISKUS en mujeres embarazadas. (ver **Consideraciones clínicas**). En animales, se observó teratogenicidad característica de los corticosteroides, disminución del peso corporal del feto y/o variaciones esqueléticas en ratas, ratones y conejos con la administración por vía subcutánea de dosis tóxicas maternas de propionato de fluticasona menores que la dosis máxima recomendada para inhalación diaria humana (MRHDID, por sus siglas en inglés) sobre una base de mcg/m² (ver **Datos**). No obstante, el propionato de fluticasona administrado mediante inhalación a ratas disminuyó el peso corporal del feto pero no indujo

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserfa

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APODERADA

Página 29 de 245

Página 27 de 46

teratogenicidad en la dosis tóxica materna menor a la MRHDID sobre una base de mcg/m² (ver **Datos**). La experiencia con corticosteroides orales sugiere que los roedores son más propensos a sufrir los efectos teratogénicos de los corticosteroides que los humanos. La administración oral de salmeterol a conejas preñadas produjo teratogenicidad característica de la estimulación del beta adrenoreceptor en dosis maternas de aproximadamente 50 veces la MRHDID sobre una base del ABC. Estos efectos adversos ocurrieron, en general, en grandes múltiplos de la MRHDID cuando salmeterol se administró vía oral para alcanzar altas exposiciones sistémicas. Dichos efectos no ocurrieron en dosis orales de salmeterol de aproximadamente 20 veces la MRHDID (ver **Datos**).

Se desconoce el riesgo estimado de los principales defectos congénitos y pérdida del embarazo para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo estimado de los principales defectos congénitos y pérdida del embarazo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo Embrio-fetal y/o Materno Asociado con la Enfermedad: En mujeres con control del asma deficiente o moderado, existe un aumento del riesgo de varios resultados perinatales tales como pre-eclampsia en la madre y en el neonato ser prematuro, tener bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional. Se debe monitorear atentamente a las mujeres embarazadas y se debe ajustar el medicamento según sea necesario para mantener un control óptimo del asma.

Trabajo de Parto y Parto: No existen estudios en humanos que evalúen los efectos de SERETIDE DISKUS durante el trabajo de parto y el parto. Debido a la posible interferencia de los β-agonistas con las contracciones uterinas, el uso de SERETIDE DISKUS durante el trabajo de parto se debe limitar a aquellas pacientes en quienes los beneficios compensan claramente los riesgos.

Datos

Datos en Humanos: Propionato de fluticasona: Luego de la administración inhalada, se detectó propionato de fluticasona en la sangre del cordón umbilical luego del parto.

Datos en Animales: Propionato de fluticasona y Salmeterol: En un estudio de desarrollo embrio-fetal con ratas preñadas que recibieron la combinación de administración subcutánea de propionato de fluticasona y administración oral de salmeterol en la dosis de 0/1.000; 30/0; 10/100; 30/1.000; y 100/10.000 mcg/kg/día (como propionato de fluticasona/salmeterol) durante el período de organogénesis, los hallazgos fueron, en general, consistentes con los monoproductos individuales y no hubo exacerbaciones de los efectos fetales esperados. Se observaron hernia umbilical, aumento de muertes embrio-fetales, disminución del peso corporal y variaciones esqueléticas en fetos de ratas ante la presencia de toxicidad materna al combinar propionato de fluticasona a una dosis aproximadamente equivalente a la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna subcutánea de 100 mcg/kg/día) y salmeterol a una dosis de aproximadamente 970 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna oral de 10.000 mcg/kg/día). Se observó el nivel de efectos adversos no observados en ratas (NOAEL, por sus siglas en inglés) al combinar propionato de fluticasona a una dosis de aproximadamente 0,3 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna subcutánea de 30 mcg/kg/día) y salmeterol a una dosis de aproximadamente 100 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna oral de 1.000 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal con ratones preñados que recibieron la combinación de administración subcutánea de propionato de fluticasona y administración oral de salmeterol en las dosis de 0/1.400; 40/0; 10/200; 40/1.400; o 150/10.000 mcg/kg/día (como propionato de fluticasona/salmeterol) durante el período de organogénesis, los hallazgos, en general, fueron consistentes con los monoproductos individuales y no hubo exacerbaciones de los efectos fetales esperados. Se observaron paladar hendido, muerte fetal, aumento de pérdida del implante y retraso de la osificación en fetos de ratones al combinar propionato de fluticasona a una dosis de aproximadamente 0,7 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna subcutánea de 150 mcg/kg/día) y salmeterol a una dosis de aproximadamente 490 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis oral materna de 10.000 mcg/kg/día). No se observó toxicidad en el desarrollo en la combinación de dosis de propionato de fluticasona de hasta aproximadamente 0,2 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna subcutánea de 40 mcg/kg) y dosis de salmeterol de hasta aproximadamente 70 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna oral de 1.400 mcg/kg).

Propionato de fluticasona: En estudios de desarrollo embrio-fetal con ratas y ratones preñados con dosis de administración subcutánea durante el período de organogénesis, el propionato de fluticasona fue teratogénico en ambas especies. Se observó hernia umbilical, disminución del peso corporal y variaciones esqueléticas en los fetos de rata, ante la presencia de toxicidad materna, a una dosis de aproximadamente el equivalente a la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APODEADA

Página 28 de 46

Página 30 de 245

subcutánea de 100 mcg/kg/día). Se observó el NOAEL de ratas en aproximadamente 0,3 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 30 mcg/kg/día). Se observó paladar hendido y variaciones esqueléticas fetales en fetos de ratones a una dosis aproximada de 0,2 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 45 mcg/kg/día). Se observó el NOAEL para ratones con una dosis de aproximadamente 0,07 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 15 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas con una dosis de administración por vía de inhalación durante el período de organogénesis, el propionato de fluticasona produjo disminución del peso corporal de los fetos y variaciones esqueléticas, ante la presencia de toxicidad materna, a una dosis de aproximadamente 0,25 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con dosis materna de inhalación de 25,7 mcg/kg/día); no obstante, no hubo evidencias de teratogenicidad. Se observó el NOAEL con una dosis de aproximadamente 0,05 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna de inhalación de 5,5 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en conejas preñadas que recibieron dosis administrada vía subcutánea durante la organogénesis, el propionato de fluticasona produjo reducciones de los pesos corporales de los fetos, ante la presencia de toxicidad materna, en las dosis de aproximadamente 0,012 veces la MRHDID y superiores (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 0,57 mcg/kg/día). La teratogenicidad fue evidente de conformidad con un hallazgo de paladar hendido para un feto a una dosis de aproximadamente 0,08 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 4 mcg/kg/día). Se observó el NOAEL en los fetos de los conejos con una dosis de aproximadamente 0,002 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna subcutánea de 0,08 mcg/kg/día).

El propionato de fluticasona atravesó la placenta luego de la administración subcutánea a ratones y ratas y la administración oral a conejos.

En un estudio de desarrollo pre y pos natal en ratas preñadas con una dosis administrada vía subcutánea desde el final de la gestación hasta el parto y la lactancia (Día de Gestación 17 hasta Día Postparto 22), no se asoció el propionato de fluticasona con las disminuciones del peso corporal de las crías, y no tuvo efectos en los puntos de referencia del desarrollo, aprendizaje, memoria, reflejos o fertilidad en dosis de hasta 0,5 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con dosis maternas subcutáneas de hasta 50 mcg/kg/día).

Salmeterol: En 3 estudios de desarrollo embrio-fetal, conejas preñadas recibieron administración oral de salmeterol en dosis que variaban de 100 a 10.000 mcg/kg/día durante el período de organogénesis. En conejas preñadas danesas a las que se administró dosis de salmeterol de aproximadamente 50 veces la MRHDID (sobre la base del ABC en dosis maternas orales de 1.000 mcg/kg/día y superiores), se observaron efectos tóxicos en los fetos que típicamente derivan de la estimulación del beta-adrenoreceptor. Dichos efectos incluyeron apertura precoz de los párpados de los ojos, paladar hendido, fusión esternebral, flexiones de las extremidades y patas y retraso de la osificación de los huesos frontales craneanos. Dichos efectos no ocurrieron a una dosis de salmeterol de aproximadamente 20 veces la MRHDID (sobre la base del ABC a una dosis materna oral de 600 mcg/kg/día). Los conejos neozelandeses blancos fueron menos sensibles ya que sólo se observó retraso de la osificación de los huesos craneales frontales a una dosis de salmeterol de aproximadamente 2.000 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² a una dosis materna oral de 10.000 mcg/kg/día).

En 2 estudios de desarrollo embrio-fetal, ratas preñadas recibieron salmeterol mediante administración oral en dosis que variaban de 100 a 10.000 mcg/kg/día durante el período de organogénesis. El salmeterol no produjo toxicidad materna ni efectos embriofetales en dosis de hasta 973 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² en dosis maternas orales de hasta 10.000 mcg/kg/día).

En un estudio de desarrollo peri y pos natal en ratas preñadas a las que se les administró una dosis por vía oral desde el final de la gestación hasta el parto y la lactancia de salmeterol en una dosis de 973 veces la MRHDID (sobre la base de mcg/m² con una dosis materna oral de 10.000 mcg/kg/día) fue fetotóxico y disminuyó la fertilidad de los supervivientes.

El hidroxinaftoato de salmeterol atravesó la placenta luego de la administración oral a ratones y ratas.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No existen datos disponibles en cuanto a la presencia de propionato de fluticasona o salmeterol en la leche humana, los efectos en los lactantes o los efectos en la producción de leche. Se han detectado otros corticosteroides en la leche humana. No obstante, las concentraciones de propionato de fluticasona y salmeterol en plasma luego de las dosis terapéuticas inhaladas son bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche humana sean consecuentemente bajas [ver

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacológicas). Los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir SERETIDE DISKUS y los posibles efectos adversos en el lactante derivados de SERETIDE DISKUS o de la afección de base de la madre.

Datos

Datos en Animales: La administración subcutánea ajustada de propionato de fluticasona a una dosis de 10 mcg/kg/día en ratas lactantes condujo a niveles medibles en la leche. La administración oral de salmeterol a una dosis de 10.000 mcg/kg/día en ratas lactantes condujo a niveles medibles en la leche.

Uso Pediátrico

El uso de SERETIDE DISKUS 100/50 en pacientes de entre 4 y 11 años de edad se encuentra respaldado por la extrapolación de los datos de eficacia de sujetos mayores y por los datos de seguridad y eficacia de un estudio de SERETIDE DISKUS 100/50 realizado en niños con asma de entre 4 y 11 años de edad (ver **REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacológicas, ESTUDIOS CLÍNICOS**). No se ha establecido la seguridad y efectividad de SERETIDE DISKUS en niños con asma menores a 4 años de edad.

Los CSI, incluido el propionato de fluticasona, un componente de SERETIDE DISKUS, pueden causar una disminución en la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se debe monitorear el crecimiento de pacientes pediátricos que reciben corticosteroides inhalados por vía oral, incluido SERETIDE DISKUS.

Se realizó un estudio de 52 semanas, controlado con placebo, para evaluar los posibles efectos en el crecimiento de propionato de fluticasona ROTADISK polvo para inhalación 50 y 100 mcg dos veces por día en Estados Unidos en 325 niños pre-pubescentes (244 niños y 81 niñas) de entre 4 y 11 años de edad. La media de la velocidad de crecimiento a las 52 semanas observada en la población con intención de tratar fue de 6,32 cm/año en el grupo de placebo (n=76), 6,07 cm/año en el grupo de 50 mcg (n=98) y 5,66 cm/año en el grupo de 100 mcg (n=89). El desequilibrio en la proporción de niños que ingresaban a la pubertad entre los grupos y una tasa de retiro más alta en el grupo de placebo debido al control deficiente del asma pueden resultar en factores que presten a confusión para interpretar estos datos. Un análisis separado de un subgrupo de niños que se mantuvieron pre-púberes durante el estudio reveló tasas de crecimiento a las 52 semanas de 6,10 cm/año en el grupo de placebo (n=57), 5,91 cm/año en el grupo de 50 mcg (n=74) y 5,67 cm/año en el grupo de 100 mcg (n=79). En niños de 8,5 años de edad, la media de la edad de los niños de este estudio, el rango de la velocidad de crecimiento esperado es de: niños - 3° percentil=3,8 cm/año, 50° percentil=5,4 cm/año y 97° percentil=7,0 cm/año; niñas - 3° percentil=4,2 cm/año, 50° percentil = 5,7 cm/año y 97° percentil=7,3 cm/año. La relevancia clínica de estos datos de crecimiento es incierta.

Si un niño o adolescente tratado con cualquier corticosteroide parece presentar una supresión del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea particularmente sensible a este efecto de los corticosteroides. Los posibles efectos en el crecimiento del tratamiento prolongado deben sopesarse con los beneficios clínicos obtenidos. A fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido SERETIDE DISKUS, se debe ajustar la dosis de cada paciente a la concentración más baja que efectivamente controle el asma (ver **DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de SERETIDE DISKUS para el asma no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si los sujetos mayores con asma responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes.

De la cantidad total de sujetos de los estudios clínicos que recibieron SERETIDE DISKUS para la EPOC, 1.621 tenían 65 años de edad y más y 379 tenían 75 años de edad y más. Los sujetos con EPOC de 65 años de edad y mayores tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con los sujetos menores de 65 años de edad. Si bien la distribución de los eventos adversos fue similar en los 2 grupos etarios, los sujetos mayores de 65 años de edad experimentaron más eventos adversos. En dos estudios de un 1 año, el riesgo excesivo de neumonía que se observó en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS en comparación con aquellos tratados con salmeterol fue mayor en los sujetos mayores de 65 años de edad que en los sujetos menores de 65 años de edad (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Al igual que con otros productos que contienen β_2 -agonistas, se debe tener especial precaución al utilizar SERETIDE DISKUS en pacientes geriátricos que tengan una enfermedad cardiovascular concomitante que puede verse adversamente afectada por los β_2 .

agonistas. Según los datos disponibles para SERETIDE DISKUS o sus componentes activos, no se justifica el ajuste de dosis de SERETIDE DISKUS en pacientes geriátricos.

No se observó relación entre la exposición sistémica a propionato de fluticasona y la edad en 57 sujetos con EPOC (de entre 40 y 82 años de edad) a quienes se suministró 250 o 500 mcg dos veces por día.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales utilizando SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dado que tanto el propionato de fluticasona como el salmeterol son predominantemente depurados por el metabolismo hepático, la insuficiencia de la función hepática puede conducir a acumulación de propionato de fluticasona y salmeterol en plasma. Por lo tanto, se debe monitorear atentamente a los pacientes con enfermedad hepática.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales utilizando SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia renal.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Propionato de fluticasona

El propionato de fluticasona no mostró potencial tumorigénico en ratones con dosis orales de hasta 1.000 mcg/kg (aproximadamente 5 y 10 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, sobre la base de mcg/m²) durante 78 semanas ni en ratas con dosis inhaladas de hasta 57 mcg/kg (menor y aproximadamente equivalente a la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, sobre la base de mcg/m²) durante 104 semanas.

El propionato de fluticasona no indujo la mutación de genes en células procariotas o eucariotas *in vitro*. No se observó efecto clastogénico significativo en cultivos de linfocitos periféricos humanos *in vitro* ni en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

El rendimiento de fertilidad y reproductividad no se vio afectado en ratas macho ni hembras con dosis subcutáneas de hasta 50 mcg/kg (aproximadamente 0,5 veces la MRHDID para adultos, sobre la base de mcg/m²).

Salmeterol

En un estudio de carcinogenicidad de 18 meses realizado en ratones CD, salmeterol en dosis orales de 1.400 mcg/kg y mayores (aproximadamente 20 veces la MRHDID para adultos y niños, sobre la base de la comparación de las ABCs plasmáticas) causaron un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de hiperplasia del músculo liso, hiperplasia glandular quística, liomiomas uterinos y quistes ováricos. No se observaron tumores con dosis de 200 mcg/kg (aproximadamente 3 veces la MRHDID para adultos y niños sobre la base de la comparación de las ABCs).

En un estudio de 24 meses de carcinogenicidad con dosis inhaladas y orales realizado en ratas Sprague Dawley, salmeterol provocó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de liomiomas mesoováricos y quistes ováricos con dosis de 680 mcg/kg y mayores (aproximadamente 66 y 35 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, sobre la base de mcg/m²). No se observaron tumores con dosis de 210 mcg/kg (aproximadamente 20 y 10 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, sobre la base de mcg/m²). Estos hallazgos en roedores son similares a los reportados previamente para otros fármacos agonistas beta adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso en humanos.

El salmeterol no produjo aumentos detectables o reproducibles en la mutación de genes de microbios y mamíferos *in vitro*. No se manifestó actividad clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* o *in vivo* en una prueba con micronúcleos de ratas.

El rendimiento de fertilidad y reproductividad no se vio afectado en ratas macho ni hembras con dosis orales de hasta 2.000 mcg/kg (aproximadamente 195 veces la MRHDID para adultos, sobre la base de mcg/m²).

Farmacología y/o Toxicología en Animales

Preclínica

Los estudios realizados en animales de laboratorio (minicerdos, roedores y perros) han demostrado la manifestación de arritmias cardíacas y muerte súbita (con evidencia histológica de necrosis miocárdica) cuando se les administraron en forma concomitante beta agonistas y metilxantinas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

REACCIONES ADVERSAS

El uso de LABA puede conducir a:

- Eventos serios relacionados con el asma – hospitalizaciones, intubaciones, muerte (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

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

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

- Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

El uso de corticosteroides locales y sistémicos pueden conducir a:

- Infecciones por *Cándida Albicans* (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Neumonía en pacientes con EPOC (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Inmunosupresión (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Hipercorticismismo y supresión adrenal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Reducción en la densidad mineral ósea (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Efectos en el crecimiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Glaucoma y cataratas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variadas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia de Estudios Clínicos en Asma

Sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

La incidencia de las reacciones adversas asociadas con SERETIDE DISKUS presentada en la Tabla 5 se basa en dos estudios clínicos estadounidenses de 12 semanas, controlados con placebo (Estudios 1 y 2). Un total de 705 sujetos adultos y adolescentes (349 femeninos y 356 hombres) previamente tratados con salmeterol o CSI fueron tratados dos veces por día con SERETIDE DISKUS (dosis de 100/50 mcg o 250/50 mcg), polvo para inhalación de propionato de fluticasona (dosis de 100 mcg o 250 mcg), polvo para inhalación de salmeterol 50 mcg o placebo. La duración promedio de la exposición fue de 60 a 79 días en los grupos de tratamiento activo en comparación con 42 días en el grupo de placebo.

Tabla 5. Reacciones Adversas con SERETIDE DISKUS con Incidencia $\geq 3\%$ y más Frecuente que con Placebo en Sujetos Adultos y Adolescentes con Asma

Evento Adverso	SERETIDE DISKUS 100/50 (n=92) %	SERETIDE DISKUS 250/50 (n=84) %	Propionato de fluticasona 100 mcg (n=90) %	Propionato de fluticasona 250 mcg (n=84) %	Salmeterol 50 mcg (n=180) %	Placebo (n=175) %
Oído, nariz y garganta						
Infección de las vías respiratorias superiores	27	21	29	25	19	14
Faringitis	13	10	7	12	8	6
Inflamación de las vías respiratorias superiores	7	6	7	8	8	5
Sinusitis	4	5	6	1	3	4
Voz ronca/ disfonía	5	2	2	4	<1	<1
Candidiasis oral	1	4	2	2	0	0
Vías respiratorias inferiores						
Infecciones respiratorias virales	4	4	4	10	6	3
Bronquitis	2	8	1	2	2	2
Tos	3	6	0	0	3	2
Neurología						
Dolor de cabeza	12	13	14	8	10	7
Gastrointestinal						
Náuseas y vómitos	4	6	3	4	1	1
Dolor y malestar gastrointestinal	4	1	0	2	1	1
Diarrea	4	2	2	2	1	1
Infecciones gastrointestinales virales	3	0	3	1	2	2
Lugar no específico						
Candidiasis en lugar no específico	3	0	1	4	0	1
Músculo-esqueléticos						
Dolor músculo-esquelético	4	2	1	5	3	3

Los tipos de reacciones adversas y eventos reportados en el Estudio 3, un estudio clínico de 28 semanas, realizado fuera de EE.UU. en 503 sujetos previamente tratados con CSI que fueron tratados dos veces por día con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg polvo para inhalación y salmeterol 50 mcg polvo para inhalación utilizados en forma concomitante, o propionato de fluticasona 500 mcg polvo para inhalación, fueron similares a los reportados en la Tabla 5.

Reacciones adversas adicionales

Otras reacciones adversas no enumeradas anteriormente, independientemente de si los investigadores las consideraron relacionadas con el fármaco o no, que fueron reportadas más frecuentemente por sujetos con asma tratados con SERETIDE DISKUS en comparación con sujetos tratados con placebo incluyen las siguientes: signos y síntomas linfáticos; lesiones musculares; fracturas; heridas y laceraciones; contusiones y hematomas; signos y síntomas del oído; signos y síntomas nasales; trastornos de los senos paranasales; queratitis y conjuntivitis; dolor y malestar dental; signos y síntomas gastrointestinales; ulceraciones bucales; dolor y malestar bucal; signos y síntomas de las vías respiratorias inferiores; neumonía; endurecimiento, tensión y rigidez muscular; trastorno de los huesos y cartílagos; trastornos del sueño; síndromes de compresión nerviosa; infecciones virales; dolor; síntomas torácicos; retención de líquidos; infecciones bacterianas; sabor

inusual; infecciones cutáneas virales; resequedad de la piel e ictericia adquirida; trastornos de sudoración y sebáceos.

Sujetos pediátricos de entre 4 y 11 años de edad

Los datos de seguridad para sujetos pediátricos de entre 4 y 11 años de edad se basan en 1 estudio estadounidense de 12 semanas de duración del tratamiento. Un total de 203 sujetos (74 mujeres y 129 hombres) que recibían CSI al ingreso del estudio fueron aleatorizados entre SERETIDE DISKUS 100/50 o polvo para inhalación de propionato de fluticasona 100 mcg dos veces por día. Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 3\%$ y más que placebo) observadas en los sujetos pediátricos pero no reportadas en los estudios clínicos de adultos y adolescentes incluyen: irritación de la garganta e infecciones en los oídos, nariz y garganta.

Anomalías en los análisis de laboratorio

Se reportó elevación de las enzimas hepáticas en $\geq 1\%$ de los sujetos en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no condujeron a la discontinuación de los estudios. Asimismo, no se notaron cambios clínicamente relevantes en la glucosa o potasio.

Experiencia de Estudios Clínicos en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Estudios a corto plazo (6 Meses a 1 Año)

Los datos de seguridad a corto plazo se basan en la exposición a SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces por día en un estudio clínico de 6 meses y en dos estudios clínicos de 1 año. En el estudio de 6 meses, un total de 723 sujetos adultos (266 mujeres y 457 hombres) fueron tratados dos veces por día con SERETIDE DISKUS 250/50, propionato de fluticasona 250 mcg polvo para inhalación, salmeterol polvo para inhalación o placebo. La media de la edad de los sujetos fue de 64 años de edad, y la mayoría (93%) eran caucásicos. En este estudio, el 70% de los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS reportó una reacción adversa en comparación con el 64% de placebo.

El promedio de la duración de exposición a SERETIDE DISKUS 250/50 fue de 141,3 días en comparación con 131,6 días para placebo. La incidencia de las reacciones adversas en el estudio de 6 meses se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones Adversas Generales SERETIDE DISKUS 250/50 con Incidencia $\geq 3\%$ en Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Asociada con Bronquitis Crónica

Evento Adverso	SERETIDE DISKUS 250/50 (n=178) %	Propionato de fluticasona 250 mcg (n=183) %	Salmeterol 50 mcg (n=177) %	Placebo (n=185) %
Oído, nariz y garganta				
Candidiasis en boca/garganta	10	6	3	1
Irritación de la garganta	8	5	4	7
Voz ronca/disfonía	5	3	<1	0
Sinusitis	3	8	5	3
Vías respiratorias inferiores				
Infecciones respiratorias virales	6	4	3	3
Neurología				
Dolor de cabeza	16	11	10	12
Mareos	4	<1	3	2
Lugar no específico				
Fiebre	4	3	0	3
Malestar y fatiga	3	2	2	3
Músculo-esquelético				
Dolor músculo-esquelético	9	8	12	9
Espasmos y calambres musculares	3	3	1	1

En los dos estudios de 1 año, SERETIDE DISKUS 250/50 se comparó con salmeterol en 1.579 sujetos (863 hombres y 716 mujeres). La media de la edad de los sujetos fue 65 años, y la mayoría (94%) eran caucásicos. A fin de enrolarse, todos los sujetos debían haber tenido una exacerbación de EPOC en los 12 meses previos. En este estudio, el 88% de los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y el 86% de los sujetos tratados con salmeterol reportaron un evento adverso. Los eventos

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

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

más frecuentes que ocurrieron con una frecuencia >5% y más frecuentemente en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, congestión nasal, dolor de espalda, sinusitis, mareos, náuseas, neumonía, candidiasis y disfonía. En total, 55 (7%) de los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y 25 (3%) de los sujetos tratados con salmeterol desarrollaron neumonía.

La incidencia de neumonía fue mayor en los sujetos mayores de 65 años de edad, 9% en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS en comparación con el 4% en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS menores de 65 años de edad. En los sujetos tratados con salmeterol, la incidencia de neumonía fue la misma (3%) para ambos grupos etarios. (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, USO EN POBLACIONES ESPECÍFICA**).

Estudio a Largo Plazo (3 Años)

La seguridad de SERETIDE DISKUS 500/50 se evaluó en un estudio de 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, realizado en 6.184 sujetos adultos con EPOC (4.684 hombres y 1.500 mujeres). La media de la edad fue de 65 años, la mayoría (82%) eran caucásicos. La distribución de los eventos adversos fue similar a los observados en los estudios de 1 año con SERETIDE DISKUS 250/50. Asimismo, se reportó neumonía en una cantidad significativamente mayor de sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50 y propionato de fluticasona 500 mcg (16% y 14%, respectivamente) en comparación con los sujetos tratados con salmeterol 50 mcg o placebo (11% y 9%, respectivamente). Cuando se ajustaron según el tiempo de tratamiento, las tasas de neumonía fueron 84 y 88 eventos por 1.000 tratamiento-año en los grupos tratados con propionato de fluticasona 500 mcg y con SERETIDE DISKUS 500/50, respectivamente, en comparación con 52 eventos por 1.000 tratamiento-año en los grupos de salmeterol y placebo. Al igual que lo observado en los estudios de 1 año con SERETIDE DISKUS 250/50, la incidencia de neumonía fue mayor en los sujetos mayores de 65 años de edad (18% con SERETIDE DISKUS 500/50 versus 10% con placebo) en comparación con los sujetos menores de 65 años de edad (14% con SERETIDE DISKUS 500/50 versus 8% con placebo) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Reacciones Adversas Adicionales

Otras reacciones adversas no enumeradas anteriormente, independientemente de si los investigadores las consideraron relacionadas con el fármaco o no, que fueron reportadas más frecuentemente por sujetos con EPOC tratados con SERETIDE DISKUS en comparación con sujetos tratados con placebo incluyen las siguientes: síncope; infecciones de oído, nariz y garganta; signos y síntomas del oído; laringitis; bloqueo/congestión nasal; trastornos de los senos paranasales; faringitis/infección de la garganta; hipotiroidismo; sequedad de los ojos; infecciones de los ojos; signos y síntomas gastrointestinales; lesiones bucales; anomalías en los análisis de la función hepática; infecciones bacterianas; edema e hinchazón; infecciones virales.

Anomalías de los Análisis de Laboratorio

No existieron cambios clínicamente relevantes en estos estudios. En particular, no hubo un aumento de los reportes de neutrofilia ni se notaron cambios en la glucosa o potasio.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de cualquier formulación de SERETIDE, propionato de fluticasona, y/o salmeterol, independientemente de la indicación. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fehacientemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos han sido seleccionados para ser incluidos debido a su seriedad, la frecuencia con que fueron reportados o la conexión causal con SERETIDE DISKUS, propionato de fluticasona, y/o salmeterol o una combinación de estos factores.

Trastornos Cardíacos

Arritmias (incluida fibrilación auricular, extrasístoles, taquicardia supraventricular), taquicardia ventricular.

Trastornos Endócrinos

Síndrome de Cushing, características Cushingoides, reducción de la velocidad de crecimiento en niños/ adolescentes, hipercorticismismo.

Trastornos Oculares

Glaucoma.

Trastornos Gastrointestinales

Dolor abdominal, dispepsia, xerostomía.

Trastornos del Sistema Inmune

Reacción de hipersensibilidad inmediata o retardada (incluida reacción anafiláctica muy poco frecuente). Reacción anafiláctica muy poco frecuente en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche.

Infecciones e Infestaciones

Candidiasis esofágica.

Trastornos Metabólicos y de la Nutrición

Hiper glucemia, aumento de peso.

Trastornos Musculo-esqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos

Artralgia, calambres, miositis, osteoporosis.

Trastornos del Sistema Nervioso

Parestesia, inquietud.

Trastornos Psiquiátricos

Agitación, agresión, depresión. Se han reportado cambios conductuales, incluida la hiperactividad e irritabilidad, en forma muy infrecuente y principalmente en niños.

Trastornos de las Mamas y del Sistema Reproductivo

Dismenorrea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Congestión de pecho; opresión en el pecho; disnea; edema facial y orofaríngeo, broncoespasmo inmediato; broncoespasmo paradójico; traqueitis; sibilancias; reportes de síntomas de las vías respiratorias superiores de espasmo laríngeo, irritación o hinchazón, por ejemplo estridor o asfixia.

Trastornos del Tejido Cutáneo y Subcutáneo

Equimosis, fotodermatitis.

Trastornos Vasculares

Palidez.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

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 a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar).

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado datos de sobredosis en humanos para SERETIDE DISKUS.

SERETIDE DISKUS contiene tanto propionato de fluticasona como salmeterol; en consecuencia, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales descritos a continuación son aplicables a SERETIDE DISKUS. El tratamiento para la sobredosis consiste en la discontinuación de SERETIDE DISKUS junto con el inicio de la terapia sintomática y/o de apoyo adecuada. Se debe considerar el uso juicioso de un bloqueante del receptor beta cardiselectivo, teniendo en cuenta que dicho medicamento puede producir broncoespasmo. Se recomienda el monitoreo cardíaco en caso de sobredosis.

Propionato de fluticasona

La sobredosis crónica de propionato de fluticasona puede conducir a signos/síntomas de hipercorticismismo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La inhalación por parte de voluntarios sanos de una única dosis de 4.000 mcg de polvo para inhalación de propionato de fluticasona o dosis únicas de 1.760 o 3.520 mcg de propionato de fluticasona CFC aerosol para inhalación ha sido bien tolerada. El propionato de fluticasona administrado en aerosol por inhalación en las dosis de 1.320 mcg dos veces por día durante 7 a 15 días a voluntarios humanos sanos también ha sido bien tolerado. Dosis orales repetidas de hasta 80 mg por día durante 10 días en voluntarios sanos y dosis orales repetidas de hasta 20 mg por día durante 42 días en sujetos bien controlados han sido bien toleradas. Las reacciones adversas han sido de severidad leve o moderada, y las incidencias fueron similares en los grupos de tratamiento activo y placebo.

Salmeterol

Los signos y síntomas esperados con la sobredosis de salmeterol son aquellos de excesiva estimulación beta-adrenérgica y/o la manifestación o exageración de cualquiera de los signos y síntomas de la estimulación beta-adrenérgica (por ejemplo, convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con frecuencias de hasta 200 latidos/min, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblores, calambres musculares, sequedad de la boca, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar, insomnio, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica). La sobredosis con

salmeterol puede conducir a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, lo que puede producir arritmias ventriculares.

Al igual que ocurre con todos los medicamentos simpaticomiméticos inhalados, se pueden asociar el paro cardíaco e incluso la muerte con la sobredosis de salmeterol.

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 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente a otros centros de intoxicaciones.

Información de asesoramiento para el paciente

Recomendar al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Información para el Paciente e Instrucciones de Uso).

Eventos Serios Relacionados con el Asma

Informar a los pacientes con asma que los LABA, cuando se usan solos, aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma o el riesgo de muerte relacionada con asma. Los datos disponibles demuestran que, cuando los CSI y los LABA se usan juntos, como en el caso de SERETIDE DISKUS, no hay un aumento significativo del riesgo de dichos eventos.

No usar para Síntomas Agudos

Informar a los pacientes que el propósito de SERETIDE DISKUS no es aliviar los síntomas agudos del asma ni las exacerbaciones de la EPOC, y que no se deben utilizar dosis adicionales para tales fines. Recomendar a los pacientes el uso de un agonista β_2 inhalado de acción corta, como el albuterol, para tratar los síntomas agudos. Proporcionar a los pacientes este tipo de medicamentos e instruirlos acerca de cómo deben usarlos.

Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan alguno de los siguientes supuestos:

- Disminución de la efectividad de los agonistas β_2 inhalados de acción corta.
- Necesidad de más inhalaciones de agonistas β_2 inhalados de acción corta que lo habitual
- Disminución significativa de la función pulmonar tal como la describió el médico.

Informar a los pacientes que no deben interrumpir el tratamiento con SERETIDE DISKUS sin consultar al médico/profesional, ya que los síntomas podrían reaparecer después de la discontinuación.

No Usar agonistas β_2 de Acción Prolongada Adicionales

Informar a los pacientes que no deben usar otro LABA para el asma y la EPOC.

Efectos Locales

Informar a los pacientes que se han presentado infecciones localizadas por *Candida albicans* en la boca y faringe de algunos pacientes. Si se presenta candidiasis bucofaringea, tratarla con una terapia antimicótica local o sistémica (es decir, oral) adecuada y continuar el tratamiento con SERETIDE DISKUS, aunque a veces es necesario suspender temporalmente la terapia con SERETIDE DISKUS con cuidadosa supervisión médica. Recomendar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua, sin tragarla, luego de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis.

Neumonía

Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de neumonía; indicarles que se comuniquen con su médico si presentan síntomas de neumonía.

Inmunosupresión

Advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o el sarampión y, en caso de exposición, que consulten al médico sin demora. Informar a los pacientes la posibilidad de empeoramiento de una tuberculosis existente; de infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias; o de herpes ocular simplex.

Hipercorticismo y Supresión adrenal

Informar a los pacientes que SERETIDE DISKUS puede causar los efectos de los corticosteroides sistémicos de hipercorticismo y supresión adrenal. Además, informar a los pacientes que durante el cambio –o luego de él– desde los corticosteroides sistémicos se han producido muertes por insuficiencia adrenal. Los pacientes deberán disminuir paulatinamente el uso de corticosteroides sistémicos al cambiar a SERETIDE DISKUS.

Reacciones de Hipersensibilidad Inmediata

Informar a los pacientes que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata (por ejemplo, urticaria, angioedema, sarpullido, broncoespasmo, hipotensión), incluida anafilaxia, después de la administración de SERETIDE DISKUS. Si tales reacciones aparecen, los pacientes deberán discontinuar SERETIDE DISKUS. Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche luego de la inhalación de productos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben usar SERETIDE DISKUS.

Reducción de la Densidad Mineral Ósea

Informar a los pacientes que tengan un mayor riesgo de disminución de la DMO que el uso de corticosteroides puede suponer un riesgo adicional.

Disminución de la Velocidad de Crecimiento

Informar a los pacientes que los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido el propionato de fluticasona, pueden reducir la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Los médicos deben seguir atentamente el crecimiento de los niños y adolescentes que reciban corticosteroides, independientemente de la vía de administración.

Glaucoma y Cataratas

Informar a los pacientes que el uso a largo plazo de CSI puede aumentar el riesgo de problemas oculares (cataratas o glaucoma); considerar la realización de exámenes periódicos de la vista.

Riesgos Asociados a la Terapia con β agonistas.

Informar a los pacientes acerca de los efectos adversos asociados a los β_2 agonistas, tales como palpitaciones, dolor de pecho, ritmo cardíaco rápido, temblores o nerviosismo

Cómo suministrar y manipular

SERETIDE DISKUS 100/50 se suministra en un inhalador plástico descartable que contiene un blister con 60 dosis.

SERETIDE DISKUS 250/50 se suministra en un inhalador plástico descartable que contiene un blister 60 dosis.

SERETIDE DISKUS 500/50 se suministra en un inhalador plástico descartable que contiene un blister con 60 dosis.

Desechar SERETIDE DISKUS un mes después de abierto el estuche o cuando el contador indique "0" (luego de utilizar todas las dosis), lo que ocurra primero. El inhalador no se puede volver a usar. No se debe tratar de desarmar el inhalador.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 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 y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 48.060.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Titular: GlaxoSmithKline Services Unlimited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Zone Industrielle N°2, 23 Rue Lavoisier, 27000 Evreux, La Madelaine, Francia/ GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, NC 27597, Zebulon, Carolina del Norte, Estados Unidos

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

USPI-Enero 2019.

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Logo GlaxoSmithKline



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55791629 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.17 19:10:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.17 19:10:45 -03:00

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

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

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

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es SERETIDE DISKUS?
2. Cómo debo usar SERETIDE DISKUS
3. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de SERETIDE DISKUS?
4. ¿Cómo debo almacenar SERETIDE DISKUS?
5. Información general del uso seguro y efectivo de SERETIDE DISKUS.
6. ¿Cuáles son los componentes de SERETIDE DISKUS?

1-¿Qué es SERETIDE DISKUS?

- SERETIDE DISKUS combina un corticosteroide inhalado (CSI) propionato de fluticasona y un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) salmeterol.
 - Los medicamentos CSI, tales como propionato de fluticasona, ayudan a disminuir la inflamación de los pulmones. La inflamación de los pulmones puede conducir a problemas respiratorios.
 - Los medicamentos LABA, tales como salmeterol, ayudan a que los músculos de alrededor de las vías respiratorias en los pulmones permanezcan relajados a fin de evitar síntomas tales como sibilancias, tos, opresión en el pecho y falta de aire. Estos síntomas pueden manifestarse cuando los músculos de alrededor de las vías respiratorias se contraen. Esto dificulta la respiración.
- **SERETIDE DISKUS no se debe usar para aliviar problemas respiratorios repentinos** y no reemplaza al inhalador de rescate.
- Se desconoce si SERETIDE DISKUS es seguro y efectivo en niños menores de 4 años de edad.
- SERETIDE DISKUS se usa para el asma y la EPOC de la siguiente manera:

Asma

- SERETIDE DISKUS es un medicamento recetado usado para el control de los síntomas del asma y para prevenir síntomas tales como sibilancias en adultos y niños de 4 años de edad y mayores.
- SERETIDE DISKUS contiene salmeterol, los medicamentos LABA, tales como el salmeterol, cuando se usan solos aumentan el riesgo de hospitalizaciones y muerte debido a problemas del asma. SERETIDE DISKUS contiene un CSI y un LABA. Cuando un CSI y un LABA se usan juntos, no hay aumento significativo del riesgo de hospitalizaciones y muertes debido a problemas del asma.
- SERETIDE DISKUS no debe usarse en adultos y niños que tengan un buen control del asma con otro medicamento de control del asma, tales como un medicamento CSI en dosis de baja a media. SERETIDE DISKUS debe usarse en adultos y niños con asma que necesiten ambos medicamentos un CSI y un LABA.

EPOC

- SERETIDE DISKUS 250/50 es un medicamento recetado usado para tratar la EPOC. La EPOC es una enfermedad pulmonar crónica que incluye bronquitis crónica, enfisema o ambas. SERETIDE DISKUS 250/50 se usa a largo plazo como 1 inhalación 2 veces por día para mejorar los síntomas de la EPOC para respirar mejor y para reducir la cantidad de

brotos (el empeoramiento de los síntomas de la EPOC durante varios días).

No usar SERETIDE DISKUS

- para aliviar problemas respiratorios repentinos;
- como inhalador de rescate;
- si tiene alergia severa a las proteínas de la leche. Consulte a su médico si no está seguro;
- si tiene alergia al propionato de fluticasona, salmeterol o cualquiera de los componentes de SERETIDE DISKUS. Ver el punto 6 para consultar la lista completa de los componentes de SERETIDE DISKUS.

Antes de usar SERETIDE DISKUS, informe a su médico acerca de sus afecciones médicas, incluso si usted:

- tiene problemas cardíacos;
- tiene presión arterial alta;
- tiene convulsiones;
- tiene problemas de tiroides;
- tiene diabetes;
- tiene problemas hepáticos;
- tiene huesos débiles (osteoporosis);
- tiene problemas del sistema inmune;
- tiene o ha tenido problemas oculares tales como glaucoma, aumento de la presión ocular, cataratas u otros cambios en la visión;
- es alérgico a las proteínas de la leche;
- tiene cualquier tipo de infección micótica, viral o bacteriana;
- se encuentra expuesto a la varicela o el sarampión;
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SERETIDE DISKUS puede dañar al niño por nacer;
- está amamantando. Se desconoce si los medicamentos de SERETIDE DISKUS pasan a la leche materna y si puede dañar al bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los recetados y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. SERETIDE DISKUS y otros medicamentos determinados pueden interactuar entre ellos. Esto puede provocar efectos adversos serios. En particular, informe a su médico si toma antimicóticos o medicamentos contra el VIH. Tenga conocimiento de qué medicamentos toma. Confeccione una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando comience a tomar un medicamento nuevo.

2- Cómo debo usar SERETIDE DISKUS

Lea las instrucciones de uso paso a paso de SERETIDE DISKUS que se incluyen al final de esta Información para el Paciente.

- **No** usar SERETIDE DISKUS salvo que su médico le haya enseñado cómo usar el inhalador y usted haya comprendido cómo usarlo correctamente.
- Los niños deben usar SERETIDE DISKUS con la ayuda de un adulto, tal como lo indicó el médico del niño.
- SERETIDE DISKUS se presenta en 3 concentraciones diferentes. Su médico le recetó la concentración que es mejor para usted.
- Use SERETIDE DISKUS exactamente como le indicó su médico. **No** usar SERETIDE DISKUS con más frecuencia que la recetada.
- Use 1 inhalación de SERETIDE DISKUS 2 veces por día. Usar SERETIDE DISKUS a la misma hora todos los días, con una diferencia de 12 horas aproximadamente.
- Si omite una dosis de SERETIDE DISKUS, simplemente saltéela. Tome la siguiente dosis en el horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Si ha inhalado demasiado SERETIDE DISKUS, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano de inmediato si tiene síntomas inusuales, tales como empeoramiento de la falta de aire, dolor de pecho, aumento del ritmo cardíaco o temblores.
- **No use otros medicamentos que contengan LABA por ningún motivo.** Consulte a su médico o farmacéutico si alguno de sus otros medicamentos contiene LABA.
- **No** interrumpa el uso de SERETIDE DISKUS, incluso si se siente mejor, salvo que su médico se lo indique.

- **SERETIDE DISKUS no alivia los problemas respiratorios repentinos.** Siempre tenga con usted un inhalador de rescate para tratar los síntomas repentinos. Si no tiene un inhalador de rescate, consulte a su médico para que le recete uno.
Enjuáguese la boca con agua **sin tragarla** luego de cada dosis de SERETIDE DISKUS. Esto ayudará a disminuir las probabilidades de contraer una infección por hongos (candidiasis) en la boca y garganta.
- Comuníquese con su médico o consiga asistencia médica de inmediato si:
 - sus problemas respiratorios empeoran;
 - necesita usar el inhalador de rescate con más frecuencia que la habitual;
 - su inhalador de rescate no alivia en forma efectiva los síntomas;
 - necesita usar 4 o más inhalaciones de su inhalador de rescate en 24 horas durante 2 o más días consecutivos;
 - usa 1 envase completo de su inhalador de rescate en 8 semanas;
 - los resultados de su medidor de flujo máximo disminuyen. Su médico le informará cuáles son los números correctos para usted;
 - tiene asma y sus síntomas no mejoran luego de usar SERETIDE DISKUS regularmente durante 1 semana.
- Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con SERETIDE DISKUS comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.
- Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con SERETIDE DISKUS comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

3- ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de SERETIDE DISKUS?

SERETIDE DISKUS puede causar efectos adversos serios, incluidos:

- **infección micótica en la boca o garganta (candidiasis).** Enjuagar la boca con agua **sin tragarla** luego de usar SERETIDE DISKUS para ayudar a reducir las posibilidades de adquirir candidiasis.
- **neumonía.** Las personas con EPOC tienen mayores probabilidades de contraer neumonía. SERETIDE DISKUS puede aumentar las probabilidades de que usted adquiera neumonía. Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - aumento de producción de moco (esputo)
 - escalofríos
 - cambio en el color del moco
 - aumento de la tos
 - fiebre
 - aumento de los problemas respiratorios
- **sistema inmune debilitado y aumento de las probabilidades de adquirir infecciones (inmunosupresión).**
- **reducción de la función adrenal (insuficiencia adrenal).** La insuficiencia adrenal es una afección en la cual las glándulas adrenales no producen suficientes hormonas esteroides. Esto puede ocurrir cuando usted deja de tomar medicamentos corticosteroides orales (por ejemplo, prednisona) y comienza a tomar un medicamento que contiene un esteroide inhalado (por ejemplo, SERETIDE DISKUS). Durante este período de transición, cuando su cuerpo se encuentra bajo estrés, por ejemplo, debido a fiebre, trauma (por ejemplo, un accidente automovilístico), infección, cirugía o empeoramiento de los síntomas de la EPOC, la insuficiencia adrenal puede empeorar y puede provocar la muerte. Los síntomas de la insuficiencia adrenal incluyen:
 - sentirse cansado
 - náuseas y vómitos
 - falta de energía
 - presión arterial baja (hipotensión)
 - debilidad
- **problemas respiratorios repentinos inmediatamente después de inhalar el medicamento.** Si tiene problemas respiratorios repentinos luego de inhalar el medicamento, deje de usar SERETIDE DISKUS y consulte a su médico inmediatamente.
- **reacciones alérgicas serias.** Consulte a su médico o concurra al hospital si tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica seria:
 - sarpullido
 - inflamación de la cara, boca y lengua
 - urticaria

- problemas respiratorios
- **efectos en el corazón.**
 - aumento de la presión arterial
 - dolor de pecho
 - latidos rápidos o irregulares
- **efectos en el sistema nervioso.**
 - temblores
 - nerviosismo
- **pérdida de espesor o debilidad de los huesos (osteoporosis).**
- **crecimiento lento en los niños.** El médico debe controlar regularmente el crecimiento de su hijo mientras use SERETIDE DISKUS.
- **problemas oculares** incluido glaucoma, aumento de la presión ocular, cataratas o cambios en la visión. Debe someterse a estudios oculares regularmente mientras use SERETIDE DISKUS.
- **cambios en los niveles en sangre de los análisis de laboratorio (azúcar, potasio, determinados tipos de glóbulos blancos).**

Los efectos adversos frecuentes de SERETIDE DISKUS incluyen:

Asma

- infección de las vías respiratorias superiores
- bronquitis
- irritación de la garganta
- tos
- voz ronca y cambios en la voz
- dolor de cabeza
- candidiasis en la boca o garganta. Enjuagar la boca con agua, sin tragarla, luego del uso para prevenirla.
- náuseas y vómitos.

En los niños con asma, las infecciones en oídos, nariz y garganta son frecuentes.

EPOC

- candidiasis en la boca o garganta. Enjuagar la boca con agua, sin tragarla, luego del uso para prevenirla.
- infecciones respiratorias virales.
- dolor de cabeza
- irritación de la garganta
- dolor muscular y óseo
- voz ronca y cambios en la voz

Estos no son todos los posibles efectos adversos de SERETIDE DISKUS.

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.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752. Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4- ¿Cómo debo almacenar SERETIDE DISKUS?

- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C. Mantener en lugar seco fuera del alcance del calor y la luz solar.
- Desechar SERETIDE DISKUS en forma segura con los residuos un mes después de abierto el estuche o cuando el contador indique "0" (luego de utilizar todas las dosis), lo que ocurra primero. El inhalador no se puede volver a usar. No se debe tratar de desarmar el inhalador.
- No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

5- Información general del uso seguro y efectivo de SERETIDE DISKUS.

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

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

A veces los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los indicados en el prospecto que contiene la Información para el Paciente. No usar SERETIDE DISKUS para otra afección que no sea para la cual se recetó. No le administre SERETIDE DISKUS a otras personas, incluso si tiene los mismos síntomas que usted. Puede hacerle daño.

Puede solicitar a su médico o farmacéutico que le suministre información sobre SERETIDE DISKUS destinada a los profesionales de la salud.

6-¿Cuáles son los componentes de SERETIDE DISKUS?

Componentes activos: propionato de fluticasona, salmeterol base (como hidroxinaftoato)

Componente inactivo: monohidrato de lactosa (contiene proteínas de la leche)

Este folleto resume la información más importante de SERETIDE DISKUS, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede usar SERETIDE DISKUS hasta el último día del mes indicado en el envase. No use SERETIDE DISKUS luego de la fecha de vencimiento.

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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 48.060.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Titular: GlaxoSmithKline Services Unlimited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Zone Industrielle N°2, 23 Rue Lavoisier, 27000 Evreux, La Madelaine, Francia/ GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, NC 27597, Zebulon, Carolina del Norte, Estados Unidos

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al - (011) 4725-8900.

USPI–Enero 2019.

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Logo GlaxoSmithKline

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

IF-2019-82642045-APN-DGA#ANMAT

Página 45 de 245

Página 43 de 46

**INSTRUCCIONES DE USO
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

Lea estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar SERETIDE DISKUS o cada vez que adquiera uno nuevo. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su tratamiento o afección médica.

Su inhalador SERETIDE DISKUS

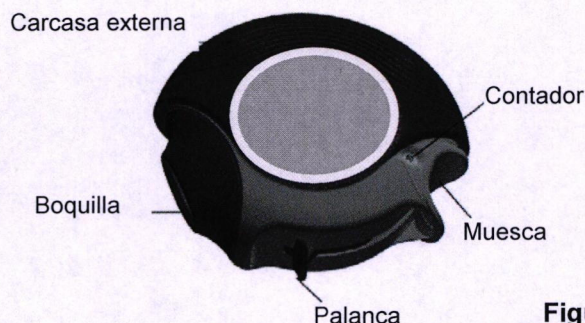


Figura A

Información importante acerca del inhalador SERETIDE DISKUS:

- **SERETIDE DISKUS debe usarse para inhalación oral exclusivamente.**
- Retire SERETIDE DISKUS del estuche justo antes de usarlo por primera vez. El DISKUS estará en posición cerrado.
- El contador debe indicar **60**.

Cómo usar el inhalador SERETIDE DISKUS

Siga estos pasos cada vez que use SERETIDE DISKUS.

Paso 1. Abra su SERETIDE DISKUS.

- Sujete el DISKUS con su mano izquierda y coloque el pulgar de la mano derecha en la agarradera. Empuje la agarradera alejándola de usted hasta que aparezca la boquilla y encaje en su lugar. **Ver Figura B.**

Paso 2. Deslice la palanca hasta que escuche 'clik'

Mantenga el DISKUS en posición nivelada y plana, con la boquilla hacia usted. Deslice la palanca apartándola de la boquilla hasta que suene un **clik**. **Ver Figura C.**

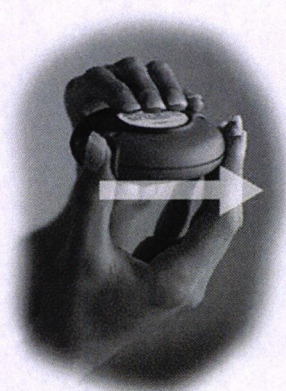


Figura B

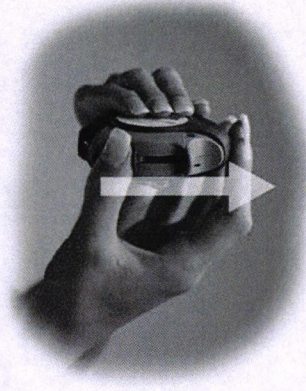


Figura C

- El número que aparece en el contador disminuirá de uno en uno. Ahora el DISKUS está listo para usarse.

Siga las instrucciones que aparecen a continuación para que no pierda una dosis por accidente:

- **No** cierre el DISKUS.

- No incline el DISKUS.
- No mueva la palanca del DISKUS.

Paso 3. Inhale su medicamento.

- Antes de inhalar su dosis del DISKUS, exhale todo el aire que pueda mientras sostiene el DISKUS nivelado y alejado de su boca. **Ver Figura D.** No exhale en la boquilla.
- Coloque la boquilla entre sus labios. **Ver Figura E.** Inhale rápida y profundamente en el DISKUS. No inhale por la nariz.



Figura D



Figura E

Retire el DISKUS de su boca y contenga la respiración por 10 segundos aproximadamente o por el tiempo que le resulte cómodo

- **Exhale lentamente todo lo que pueda. Ver Figura D.**
- El DISKUS suministra su dosis de medicamento en forma de polvo muy fino, y puede ser que usted no sienta ni note el sabor. **No** tome una dosis extra del DISKUS aunque no sienta ni note el sabor del medicamento.

Paso 4. Cierre el DISKUS.

- Coloque su pulgar en la agarradera y deslícela hacia usted hasta donde llegue. **Ver Figura F.** Asegurese de que el DISKUS haga clic al cerrarse y ya no se pueda ver la boquilla.

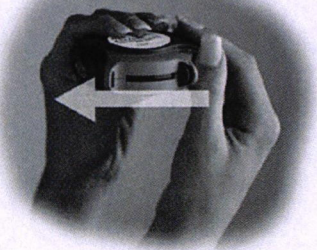


Figura F

- El DISKUS ya está listo para que usted tome su siguiente dosis dentro de 12 horas aproximadamente. **Cuando vaya a tomar la siguiente dosis, repita los Pasos 1 a 4.**

Paso 5. Enjuáguese la boca.

- **Enjuáguese la boca con agua luego de inhalar el medicamento.** Deseche el agua. No la trague. **Ver Figura G.**



Figura G

¿Cuándo debo conseguir una nueva unidad?

El contador en la parte superior del DISKUS muestra la cantidad de dosis que quedan. Cuando usted haya tomado **55** dosis, los números del **5** al **0** aparecerán en rojo. **Ver figura H.**

Estos números le advierten que ya quedan pocas dosis y le recuerdan que debe conseguir una nueva unidad.

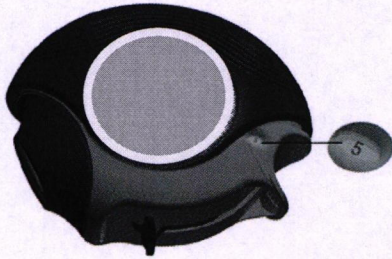


Figura H

Para usar correctamente el DISKUS, recuerde:

- Siempre use el DISKUS en una posición nivelada y plana.
- Asegúrese de que la palanca haga clic al encajar en su lugar.
- Contenga la respiración durante 10 segundos aproximadamente después de la inhalación. Luego exhale todo el aire.
- Después de cada dosis, enjuáguese la boca con agua y elimínela. No trague el agua.
- **No** tome una dosis adicional, aunque no haya sentido el polvo en la boca ni su sabor.
- **No** separe las partes del DISKUS.
- **No** lave el DISKUS.
- Siempre conserve el DISKUS en un lugar seco.
- **No** use el DISKUS con un dispositivo con cámara.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55791629 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.17 19:11:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.17 19:12:01 -03:00