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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 3367

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003436-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE 50 - 125 - 250 / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL CON CONTADOR DE DOSIS, SERETIDE 50: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg; SERETIDE 125: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg; SERETIDE 250: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg, aprobada por Certificado Nº 48.060.

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

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

Que a fojas 169 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE 50 - 125 - 250 / SALMETEROL - PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL CON CONTADOR DE DOSIS, SERETIDE 50: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg; SERETIDE 125: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg; SERETIDE 250: SALMETEROL 25 mcg - PROPIONATO DE

FLUTICASONA 250 mcg, aprobada por Certificado Nº 48.060 y Disposición Nº 4047/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, cuyos textos constan de fojas 91 a 135.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4047/99 los prospectos autorizados por las fojas 91 a 105, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003436-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3367

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...3367.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.060 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SERETIDE 50 – 125 – 250 / SALMETEROL – PROPIONATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: AEROSOL CON CONTADOR DE DOSIS, SERETIDE 50: SALMETEROL 25 mcg – PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg; SERETIDE 125: SALMETEROL 25 mcg – PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg; SERETIDE 250: SALMETEROL 25 mcg – PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6927/11.-	Prospectos de fs. 91 a 135, corresponde desglosar de fs. 91 a 105.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, Titular del Certificado de Autorización Nº 48.060 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 27 MAY 2014 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003436-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3367

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

Js

PROYECTO DE PROSPECTO

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADAS

SERETIDE® 50-125-250

SALMETEROL 25 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg
SALMETEROL 25 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg
SALMETEROL 25 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg
Aerosol con contador de dosis

VENTA BAJO RECETA

Industria Española

3367

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada dosis contiene:

		25/50	25/125	25/250
Salmeterol base (como hidroxinaftoato)		25 mcg	25 mcg	25 mcg
Propionato de fluticasona (micronizado)		50 mcg	125 mcg	250 mcg
HFA134a	c.s.p.	75 mg	75 mg	75 mg

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

INDICACIONES:
SERETIDE® está indicado en el tratamiento regular del asma cuando el empleo de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado) sea apropiada:

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

ó

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

-

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Propiedades farmacodinámicas:

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

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

Los resultados generales del estudio mostraron:

Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio

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

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

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

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

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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS
336 7

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

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

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

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

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

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

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

Mecanismo de acción:

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

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS
3367

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

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

Salmeterol:

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

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

3367

Propionato de fluticasona:

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

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

Salmeterol:
El salmeterol actúa localmente en los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se cuenta con datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol debido a las dificultades técnicas de analizar el fármaco en plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas en las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/ml o menos) alcanzadas durante la dosificación inhalada.

Propionato de fluticasona:
La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía aproximadamente 5-11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma.
La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada podríaingerirse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, lo que causa una disponibilidad oral de menos del 1%. Existe un aumento lineal en la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada.
La eliminación del propionato de fluticasona está caracterizada por un clearance plasmático elevado (1.150 ml/min), un alto volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas.
La unión a las proteínas del plasma es del 91%.
El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, mediante la enzima de citocromo P_{450}, CYP3A4. Se han hallado también en heces otros metabolitos no identificados.
El clearance renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

Población pediátrica
El efecto de 21 días de tratamiento con **SERETIDE® Aerosol** 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin aerocámara) o **SERETIDE® Diskus®** 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día) fue evaluada en 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con asma

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

leve. La exposición sistémica al propionato de fluticasona fue similar para **SERETIDE® Aerosol** con aerocámara (107 pg hr/ml [95% IC: 45,7; 252,2]) y **SERETIDE® Diskus®** (138 pg hr/ml [95% IC: 69,3; 273,2]), pero menor para **SERETIDE® Aerosol** (24 pg hr/ml [95% IC: 9,6; 60,2]). La exposición sistémica a salmeterol fue similar para **SERETIDE® Aerosol**, **SERETIDE® Aerosol** con aerocámara, y **SERETIDE® Diskus®** (126 pg hr/ml [95% IC: 70; 225], 103 pg hr/ml [95% IC: 54; 200], y 110 pg hr/ml [95% IC: 55; 219], respectivamente).

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

Datos preclínicos sobre seguridad

El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona administrados por separado, fue la aparición de efectos atribuidos a acciones farmacológicas exageradas.

3367

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
SERETIDE® aerosol es sólo para inhalación oral.
Se deberá informar a los pacientes que **SERETIDE®** aerosol deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aún cuando no se presenten síntomas.
Un médico deberá reevaluar regularmente a los pacientes, de forma que la acción de **SERETIDE®** continúe siendo la óptima y sólo se modifique bajo orientación médica.
Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticoesteroide por vía inhalatoria. Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β_2 de acción prolongada podrían recibir **SERETIDE®** una vez al día si, a criterio de su médico, éste fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15577

Los pacientes deben recibir la concentración de **SERETIDE®** que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: **SERETIDE®** 25 microgramos/50 microgramos no se considera adecuado en adultos y niños con asma grave. Los médicos deben conocer que, en pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como otros esteroides inhalados a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 microgramos de propionato de fluticasona equivalen aproximadamente a 200 microgramos de dipropionato de beclometasona (conteniendo CFC) o budesonida. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticosteroide.

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

3367

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día,
o
dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día,
o
dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día.

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de **SERETIDE®** como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. **SERETIDE®** no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. **SERETIDE®** en dosis de 25 microgramos/50 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Niños a partir de 4 años:

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día.
La dosis máxima permitida en niños es 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.
No se tienen datos sobre el empleo de **SERETIDE®** en niños menores de 4 años.

Los niños menores de 12 años podrían tener dificultades para sincronizar la utilización del inhalador con la inspiración. Se recomienda que los pacientes que tengan, o puedan tener, dificultades para coordinar la utilización del inhalador con la inspiración, utilicen una aerocámara con **SERETIDE® Aerosol**. Un estudio clínico reciente ha demostrado que los pacientes pediátricos que utilizan una aerocámara, alcanzan una exposición similar a los adultos que no utilizan aerocámara y a los pacientes pediátricos que utilizan el dispositivo **Diskus®**, confirmando que las aerocámaras compensan en aquellos casos en los que la técnica de inhalación no es correcta (Ver **Propiedades Farmacocinéticas**).
Los pacientes deben ser instruidos en el uso y el cuidado apropiado del inhalador y la cámara; igualmente se debe contrastar la forma de empleo para asegurar que la cantidad óptima del fármaco inhalado llega a los pulmones. Los pacientes deben continuar utilizando la misma marca de aerocámara, ya que cambiar de cámara puede tener como resultado que llegue distinta dosis de fármaco a los pulmones (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

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

En caso de introducción o cambio de la aerocámara, la dosis deberá reajustarse a la dosis efectiva más baja.

Grupos de pacientes especiales:
No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos con trastornos renales. No se dispone de datos sobre el uso de **SERETIDE®** en pacientes con insuficiencia hepática.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

SERETIDE® aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos del asma cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración de acción. Se deberá aconsejar a los pacientes que dispongan de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Seretide® durante una exacerbación, o si están sufriendo un emepeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con **SERETIDE®** pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con **SERETIDE®**. El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma y los pacientes deben ser examinados por el médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por un médico. Se deberá considerar el aumento en la terapia corticosteroidea.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de **SERETIDE®**. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Seretide® (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

El tratamiento con **SERETIDE®** no deberá suspenderse abruptamente.

Como con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, deberá administrarse **SERETIDE®** con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar.
Raramente, **SERETIDE®** puede causar arritmias cardiacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Por este motivo, **SERETIDE®** debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocaliemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

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

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

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescriptas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión

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

suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

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

La absorción sistémica de salmeterol y propionato de fluticasona se realiza mayoritariamente a través de los pulmones. Como el uso de una aerocámara con un inhalador presurizado puede aumentar la cantidad de fármaco que llega a los pulmones, se debe tener en cuenta que esto podría producir potencialmente un aumento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. Los datos farmacocinéticos tras dosis única han demostrado que la exposición sistémica al salmeterol y propionato del fluticasona puede aumentar hasta duplicarse cuando se utiliza la cámara AeroChamber Plus como aerocámara del **SERETIDE®** Aerosol inhalador en comparación a cuando se utiliza la cámara Volumatic.

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

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

Hubo un aumento de notificaciones de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) durante un estudio a 3 años en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), que recibieron **SERETIDE®** comparado con placebo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). En un estudio EPOC a 3 años los pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de masa corporal bajo (<25 kg/m2) y los pacientes clasificados como muy graves (VEF_1 <30 % del normal) tuvieron el mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del tratamiento. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con **SERETIDE®**.

Los datos de un amplio ensayo clínico ("Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial", SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 1557

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

de salmeterol en comparación con placebo (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con **SERETIDE®**.

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

3367

Población pediátrica

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

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

INTERACCIONES: Los β-bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con asma, a menos que se tengan razones imperiosas para usarlos.
El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, luego de la administración inhalatoria, se alcanzan concentraciones muy bajas de propionato de fluticasona, debido al mayoritario metabolismo de primer paso hepático y al elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P_{450} 3A4 en el intestino e hígado. Debido a esto, es poco probable que se produzcan interacciones con significancia clínica mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide. En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 1557

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

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

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

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

Inhibidores moderados del CYP3A4

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

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

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

Sólo deberá considerarse la administración de **SERETIDE®** durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 1557

el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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

REACCIONES ADVERSAS:
Como **SERETIDE®** contiene salmeterol y propionato de fluticasona, podrían esperarse el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de esos compuestos.
No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

3367

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

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta	Frecentes
	Neumonía	Frecuentes [1,3]
	Bronquitis	Frecuentes [1,3]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Raras
Trastornos endócrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras[4]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalemia	Frecuentes[3]
	Hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes[1]
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras[4]

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

Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Nasofaringitis	Muy frecuentes[2,3]
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera / Disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes[1,3]
	Broncoespasmo paradojal	Raras[4]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes[1,3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuentes
	Fracturas traumáticas	Frecuentes[1,3]
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes

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

Descripción de algunas de las reacciones adversas

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

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

Población pediátrica

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

SOBREDOSIFICACIÓN:
La información disponible referente a la sobredosificación con **SERETIDE®** salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación:

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

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS
3367

Los síntomas y signos esperados por sobredosis con salmeterol son temblor, cefalea y taquicardia. Los antídotos preferidos son agentes cardioselectivos β-bloqueantes adrenérgicos, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo
Si se tiene que suspender la terapia con **SERETIDE®** debido a una sobredosis del componente β-agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo esteroide apropiada. También puede aparecer hipocalemia y debe considerarse la reposición de potasio.
Aguda: La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria de la función suprarrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera usualmente dentro de los pocos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** riesgo de supresión suprarrenal. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. En casos de sobredosificación de propionato de fluticasona, puede continuarse la terapia con **SERETIDE®** con una posología adecuada para el control de los síntomas.

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

PRESENTACIÓN:
SERETIDE® 50-125-250: Envases con contador de dosis por 120 dosis.

CONSERVACIÓN:
A una temperatura inferior a los 30°C. Proteger del congelamiento y la luz directa del sol.
El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.060.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

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

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

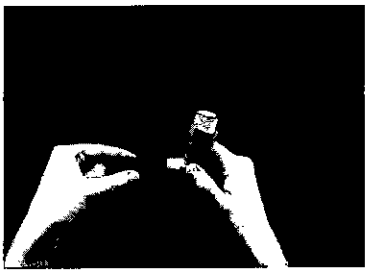
Instrucciones de uso del aerosol con contador de dosis

Testeo del aerosol:
Antes de usarlo por primera vez o si su aerosol no ha sido utilizado por una semana o más, quite la tapa protectora presionando suavemente de ambos lados de la misma, agite bien el aerosol y libere un disparo al aire para asegurarse que funciona.

Uso del aerosol:

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

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



1. Retire la tapa protectora de la boquilla presionando suavemente de ambos lados de la misma.

2. Verifique que el interior y exterior del aerosol, incluyendo la boquilla, no contenga objetos extraños.

3367

3. Agite bien el aerosol para asegurar que cualquier objeto suelto sea removido y que el contenido del aerosol sea mezclado uniformemente.

4. Mantenga el aerosol en posición vertical entre los dedos y el dedo pulgar en la base, debajo de la boquilla.

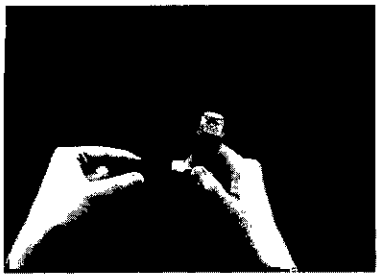
5. Exhale lo más profundo posible, luego coloque la boquilla entre los dientes y cierre los labios alrededor de ella, pero sin morderlo.

6. Inmediatamente después de comenzar a tomar aire por la boca, presione firmemente hacia abajo en la parte superior del inhalador para liberar el salmeterol y propionato de fluticasona, mientras continúa respirando profunda y constantemente.

7. Mientras mantiene la respiración, retire la boquilla de su boca y quite el dedo de la parte superior del aerosol. Continúe manteniendo la respiración el mayor tiempo posible.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 205 MESA DE ENTRADAS



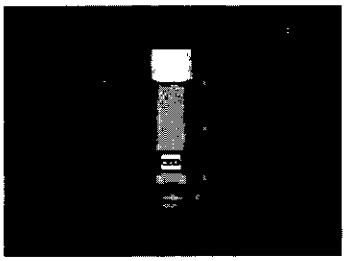
8. Para tomar una segunda inhalación, mantenga el aerosol en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto hasta repetir los pasos 3º a 7º.

9. Luego enjuague su boca con agua, sin tragarla.

3367

10. Coloque nuevamente con presión firme la tapa protectora sobre la boquilla, y empuje hasta la posición de cierre.

IMPORTANTE:
No se apure en los pasos 5º, 6º y 7º. Es importante que comience a inspirar del modo más lento posible, justo antes de disparar el aerosol con contador de dosis. Practique las primeras aplicaciones frente a un espejo. En caso de observar una "neblina fina" que se escapa por la parte superior del aerosol con contador de dosis o lateralmente de su boca, debería comenzar de nuevo a partir del 2º paso.
Si su médico le ha proporcionado instrucciones para el uso del aerosol que difieran de estas, las debe cumplir cuidadosamente. Debe informar a su médico, si no existe claridad al respecto.



Observación: El inhalador contiene 120 dosis efectivas. El visor indicará "124" en forma inicial, lo que le permitirá realizar de dos a cuatro disparos al aire para comprobar el correcto funcionamiento del inhalador. Cuando el visor del contador de dosis indique el número "20", el inhalador contendrá sólo 20 inhalaciones o dosis, por lo tanto se recomienda adquirir una nueva unidad para asegurar la continuidad del tratamiento, de acuerdo a la prescripción del médico. Cuando el visor del contador de dosis indique el número "000", no debe continuar usándose ya que no contendrá medicamento o dosis efectiva. El contador de dosis no puede alterarse. Está conectado de modo permanente con el envase del medicamento. Por lo tanto no deberá intentar modificar el número que indica el visor del contador de dosis, ni tampoco separar dicho sistema del envase del medicamento.

Limpieza:
El aerosol debería limpiarse al menos una vez por semana.
1. Retire la tapa protectora de la boquilla.
2. No remueva el envase metálico del envase plástico ya que inutilizaría el contador de dosis.
3. Limpie el interior y el exterior de la boquilla y del envase plástico con un paño de tela o de papel.
4. Coloque nuevamente la tapa protectora en la boquilla.

El envase del medicamento no debe colocarse en el agua.

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