República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-46-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-5181-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-5181-18-4 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 – 250 – 500 / 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 / 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria

de la Especialidad Medicinal denominada SERETIDE DISKUS 100 – 250 – 500 / 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 / SALMETEROL 50 mcg – PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-35124213-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-35124258-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-5181-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.14 14:19:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.14 14:20:08 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

SERETIDE DISKUS 100 - 250 - 500 mcg

SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg
Polvo para inhalar

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa/Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada dosis contiene:

	50/100 mcg	50/250 mcg	50/500 mcg
Salmeterol base (como hidroxinaftoato)	50 mcg	50 mcg	50 mcg
Propionato de fluticasona (micronizado)	100 mcg	250 mcg	500 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	12,5 mg	12,5 mg	12.5 mg

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

INDICACIONES
Asma
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.

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
SERETIDE contiene salmeterol y propionato de fluticasona que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:
Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β_2 adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.
Salmeterol da lugar a una broncodilatación más prolongada, que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos convencionales de duración de acción corta.

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

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

los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos reacciones adversas que las observadas cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos con Salmeterol/Propionato de Fluticasona en Asma

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

*Un "Buen control del asma" fue alcanzado mas rápidamente con Salmeterol/Propionato de Fluticasona que con corticosteroides inhalatorios en monoterapia. El tiempo de tratamiento en el que el 50% de los pacientes alcanzaron su primera semana de "Buen Control" fue de 16 días para el grupo tratado con Salmeterol/Propionato de Fluticasona comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de "Buen Control" fue de 16 días en el grupo tratado con Salmeterol/Propionato de Fluticasona comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

Los resultados generales del estudio mostraron:

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

*"Buen control" del asma: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayores a 1 (la puntuación de síntomas = 1 se define como "síntoma de corta duración durante el día"), uso de agonistas β_2 de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

**"Control total" del asma: Ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas β_2 de corta duración de acción, igual o superior al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que 50/100 microgramos de Salmeterol/Propionato de Fluticasona dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes

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

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 Salmeterol/Propionato de Fluticasona durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de Salmeterol/Propionato de Fluticasona durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones: 6 (3%) vs 1 (<1%); calambres musculares: 6 (3%) vs 1 (<1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [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 Salmeterol/Propionato de Fluticasona en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo hasta (14 días).

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

	Placebo N = 1.524	**Salmeterol 50 N = 1.521**	**Propionato de Fluticasona N = 1.534**	**Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/500 N = 1.533**
Todas las causas de mortalidad a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Índice de riesgo vs. Placebo (CIs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0.180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052[1]
Índice de riesgo Salmeterol / Propionato de Fluticasona 50/500 vs. Componentes (CIs) Valor p	N/A	0,932 (0.77; 1,13) 0.481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

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

Hubo una tendencia hacia una mayor sobrevida en sujetos tratados con Salmeterol/Propionato de Fluticasona comparado con placebo a los 3 años, sin embargo esto no alcanzó un nivel estadísticamente significativo $p \leq 0.05$.
El porcentaje de pacientes que murieron dentro de los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona y 4,7% para Salmeterol/Propionato de Fluticasona.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scossera
DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

El número promedio de exacerbaciones moderadas a severas por año fue significativamente reducido con Salmeterol/Propionato de Fluticasona comparado con el tratamiento con salmeterol, propionato de fluticasona y placebo (tasa promedio en el grupo con Salmeterol/Propionato de Fluticasona 0.85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de propionato de fluticasona y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a severas del 25% (IC del 95%: 19% a 31%; p<0,001) comparado con placebo, del 12% comparado con salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, p=0.002) y del 9% comparado con propionato de fluticasona (IC del 95%: 1% a 16%, p=0,024).
Salmeterol y Propionato de Fluticasona redujeron significativamente los índices de exacerbaciones comparados con placebo en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; p<0,001) y en un 18% (IC del 95%: 11% a 24%; p <0,001) respectivamente.
La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (del inglés – Health Related Quality of Life) medida con el cuestionario respiratorio St George's (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. El promedio de mejora en los tres años para Salmeterol/Propionato de Fluticasona comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC del 95%: -4,1 a -2,1; p<0,001), comparado con salmeterol fue de -2,2 unidades (p<0,001) y comparado con propionato de fluticasona fue de -1,2 unidades (p=0,017). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.
La probabilidad estimada en 3 años de tener neumonía informada como un evento adverso fue de 12,3% para el grupo placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona y 19,6% para Salmeterol/Propionato de Fluticasona (índice de riesgo Salmeterol/Propionato de Fluticasona vs. Placebo: 1,64, IC del 95%: 1,33 a 2,01, p<0.001). No hubo diferencia significativa en muertes relacionadas a neumonía; las muertes durante el tratamiento adjudicadas a neumonía fueron 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona y 8 para Salmeterol/Propionato de Fluticasona. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% propionato de fluticasona y 6,3% Salmeterol/Propionato de Fluticasona; índice de riesgo para Salmeterol/Propionato de Fluticasona vs. Placebo: 1.22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, p=0,248).

Los ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 12 meses de duración han mostrado que el uso regular de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la sensación de ahogo y la utilización de medicación de rescate.

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no autorizada para el tratamiento de EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con VEF_1 inferior al 50% del teórico e historia de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves fueron definidas como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalizaciones de los pacientes.

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

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, p<0,001). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides

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

orales, y VEF_1 previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7%) en el grupo de Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona 50/500 microgramos dos veces al día.

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

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

Grupo de pacientes	Número de criterios de eficacia primarios / Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Todos los pacientes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Pacientes Afro-americanos	**20/2.366**	**5/2.319**	**4,10 (1,54 ; 10,90)**

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95%)

Hallazgos fundamentales en el estudio SMART en función del uso de corticosteroides inhalados en el período basal: Criterios 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	**21/7.049**	**9/7.041**	**2,39 (1,10 ; 5,22)**

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

corticosteroides inhalados			
	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.

Población pediátrica
En el ensayo SAM101667, realizado en 158 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años de edad, con asma sintomática, la combinación de salmeterol/propionato de fluticasona es igualmente eficaz que aumentar la dosis de propionato de fluticasona al doble respecto al control de los síntomas y la función pulmonar. Este estudio no fue diseñado para investigar el efecto sobre las exacerbaciones.
En un ensayo de 12 semanas de duración realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=257] tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 o con 50 microgramos de salmeterol + 100 microgramos de propionato de fluticasona, ambos dos veces al día, en ambos brazos de tratamiento experimentaron un aumento de un 14% en la tasa de pico de flujo espiratorio así como mejoras en la puntuación de los síntomas y en el uso de salbutamol de rescate. No hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento. No hubo diferencias en los parámetros de seguridad entre los dos brazos de tratamiento.
La seguridad fue la variable principal en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=203] con asma persistente y sintomáticos con corticosteroides inhalados. Los niños recibieron o bien salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) en monoterapia dos veces al día. Dos niños en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños en el de propionato de fluticasona abandonaron el estudio debido al empeoramiento del asma. Tras 12 semanas ningún niño, en cualquiera de los brazos de tratamiento, tuvo una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja.
No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los brazos de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:
En lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

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

Propionato de fluticasona:
La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía aproximadamente entre un 5 y un 11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. En los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado.
La absorción sistémica del propionato de fluticasona ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente sin embargo a la exposición sistémica, debido a la baja solubilidad acuosa y a un metabolismo pre-sistémico, dando como resultado una disponibilidad por vía oral de menos del 1%. Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un clearance plasmático elevado (1.150 ml/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas.
La unión con las proteínas plasmáticas es del 91%.
El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 en un derivado carboxílico inactivo. Se ha hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.
El clearance renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

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

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

En 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad con asma leve se evaluó el efecto de 21 días de tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona aerosol 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con Salmeterol/Propionato de Fluticasona aerosol, Salmeterol/Fluticasona aerosol con espaciador, y Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar (126 pg hr/mL [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/mL [IC 95%: 54, 200] y 110 pg hr/mL [IC 95%: 55, 219] respectivamente).
La exposición sistémica a propionato de fluticasona fue similar para Salmeterol/Propionato de Fluticasona aerosol con espaciador (107 pg hr/mL [IC 95%: 45,7, 252,2] y Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar (138 pg hr/mL [IC 95%: 69,3, 273,2]) pero menor para Salmeterol/Propionato de Fluticasona aerosol (24 pg hr/mL [IC 95%: 9,6, 60,2])

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

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

Los pacientes deben recibir la dosis de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de β_2-agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas

Asma

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

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día

ó bien

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

ó bien

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

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

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

Población pediátrica

Niños mayores de 4 años

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día.

La dosis máxima permitida en niños es de 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos sobre el uso de Salmeterol/Propionato de Fluticasona en niños de menos de 4 años de edad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Adultos

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

Poblaciones especiales

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

Utilización del Diskus

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma, para estos se necesita un broncodilatador inhalado de acción rápida y

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

corta duración de acción. Deberá aconsejarse a los pacientes que dispongan de su medicación en todo momento para el alivio de los síntomas en un ataque agudo de asma.
Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.
Durante el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona.
El aumento en la necesidad de utilizar medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que los pacientes deben ser examinados por un médico.
Un deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente amenazador para la vida y el paciente deberá ser reevaluado por el médico inmediatamente. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Salmeterol/Propionato de Fluticasona. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Salmeterol/Propionato de Fluticasona (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con Salmeterol/Propionato de Fluticasona.
El tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.
Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, Salmeterol/Propionato de Fluticasona se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.
Raramente, Salmeterol/Propionato de Fluticasona puede causar arritmias 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, Salmeterol/Propionato de Fluticasona debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocalemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.
Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.
Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradojal, aumentando de forma inmediata las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.
Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.
Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.
Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescriptas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de

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

efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección *"Población Pediátrica"*). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**
El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descripto casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.
Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.
Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (Ver ***Interacciones***).

Neumonía en pacientes con EPOC
Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.
Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.
Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.
Los datos de un amplio ensayo clínico ("Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial", SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo (Ver **ACCION FARMACOLOGICA** -***Propiedades farmacodinámicas***-). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar.

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 lo 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***).

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

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

Población pediátrica
Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente ≥1.000 microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.
Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. **Se debe reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

Interacciones
Los β bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol.
Deben evitarse los β bloqueantes, tanto no selectivos como selectivos, a menos que haya motivos contundentes para utilizarlos.
Como resultado de la terapia β_2 agonista, puede aparecer hipocaliemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.
El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona
En circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al intenso metabolismo de primer paso hepático y elevado clearance sistémico mediado por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables.
En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.
En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

Salmeterol
Inhibidores potentes del CYP3A4
La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la $C_{máx}$ 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

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

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 la fertilidad.

Embarazo
Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300 - 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores β_2-adrenérgicos y glucocorticosteroides (Ver ***Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad***).
La administración de Salmeterol/Propionato de Fluticasona durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.
En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima efectiva de propionato de fluticasona para mantener un adecuado control del asma.

Lactancia
Se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios han demostrado que salmeterol y propionato de fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes.
No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
El Diskus libera un polvo que es inhalado a los pulmones.
Un indicador numérico en el Diskus indica la cantidad de dosis que quedan.
Para disponer de las instrucciones detalladas, (Ver **información para el paciente**)

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con salmeterol y propionato de fluticasona administrados por separado, fue la aparición de efectos atribuidos a acciones farmacológicas exageradas.
En los estudios de reproducción con animales, los glucocorticosteroides han demostrado inducir malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para humanos a las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales con salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad 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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes [1,3,5]
	Bronquitis	Frecuentes [1,3]
	Candidiasis esofágica	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaringeo)	Raras
	Sintomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Sintomas 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	Hipocaliemia	Frecuentes[3]
	Hiperglúcemia	Poco frecuentes[4]
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes[1]
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras[4]
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes

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

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

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

Descripción de algunas de las reacciones adversas
Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β_2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.
Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradojal, con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradojal responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.
Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes con agua tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en boca y en garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar.

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas:
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.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.
Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN
No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Salmeterol/Propionato de Fluticasona; no obstante, a continuación se detallan datos acerca de la sobredosis con salmeterol y/o propionato de fluticasona.
Los síntomas y signos de una sobredosis con salmeterol son mareo, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea y taquicardia. Si el tratamiento con Salmeterol/Propionato de Fluticasona debe suspenderse debido a una sobredosis del componente β agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides. También puede aparecer hipocaliemia y por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

Aguda: La inhalación aguda de propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria de la función suprarrenal. Esto no requiere una acción de emergencia ya que la función suprarrenal normal se recupera en pocos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Se debe realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estabilice, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**: riesgo de supresión suprarrenal).
En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Salmeterol/Propionato de Fluticasona con una posología adecuada para el control de los síntomas.

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

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. Certificado Nº 48.060.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Francia/ GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, 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.

SmPC España – Diciembre 2016.
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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35124213-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 23 de Julio de 2018

Referencia: 5181-18-4 prospecto seretide diskus

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.23 19:46:41 -03'00'

Maria Liliana Chiesa
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.23 19:46:42 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SERETIDE DISKUS 100 - 250 - 500 mcg

SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg
SALMETEROL 50 mcg/PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg
Polvo para inhalar

VENTA BAJO RECETA
Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos, aún cuando los síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta alguna reacción adversa, hable con su médico. Esto incluye cualquier reacción adversa no listada en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

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

1-¿Qué es Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar y para qué se utiliza?
SERETIDE Diskus contiene dos principios activos, salmeterol y propionato de fluticasona:
• Salmeterol es un broncodilatador de larga duración. Los broncodilatadores ayudan a mantener abiertas las vías respiratorias en el pulmón, haciendo más fácil la entrada y salida de aire. Los efectos duran al menos 12 horas.
• Propionato de fluticasona es un corticosteroide que disminuye la inflamación e irritación de los pulmones.

El médico le ha prescrito este medicamento para ayudar a prevenir los problemas respiratorios tales como:
-Asma.
-Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, en una dosis de 50/500 microgramos, reduce el número de reagudizaciones de los síntomas de la EPOC.

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

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

2- Que necesita saber antes de usar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
No use Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar:
-Si es alérgico al salmeterol, propionato de fluticasona o a la lactosa monohidrato.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de comenzar el tatamiento si tiene:
• Alteraciones cardiacas incluyendo latido cardiaco rápido ó irregular.
• Hiperactividad tiroidea.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podria estar embarazada, si planea estarlo o si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.
Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.
Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

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

SERETIDE Diskus contiene lactosa.
SERETIDE Diskus contiene hasta 12.5 miligramos de lactosa en cada dosis. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

3. Cómo usar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
SIGA EXACTAMENTE LAS INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN DE ESTE MEDICAMENTO INDICADAS POR SU MÉDICO. EN CASO DE DUDA, CONSULTE DE NUEVO A SU MÉDICO.
• Utilice Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar todos los días, hasta que su médico le indique que deje de hacerlo. No exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte a su médico.
• No deje de tomar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar ni reduzca su dosis sin hablar antes con su médico.
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar debe inhalarse a través de la boca hasta los pulmones.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

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

Niños de 4 a 12 años de edad
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/100 microgramos: Una inhalación dos veces al día.
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar no está recomendado para uso en niños menores de 4 años de edad.

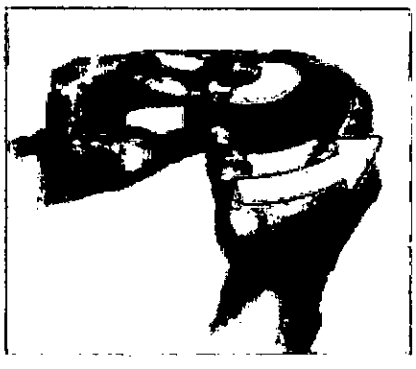
Para adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar 50/500: Una inhalación dos veces al día.

Sus síntomas pueden llegar a estar bien controlados usando Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar dos veces al día. Si es así, su médico podrá decidir disminuir su dosis a una vez al día. La dosis puede cambiar a:
• una vez por la noche si tiene síntomas **nocturnos**,
• una vez por la mañana si tiene síntomas **diurnos**.
Es muy importante que siga las instrucciones de su médico sobre cuántas aplicaciones y con qué frecuencia debe tomar su medicación.
Si está utilizando Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar para tratar el asma, su médico querrá vigilar regularmente sus síntomas.

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

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

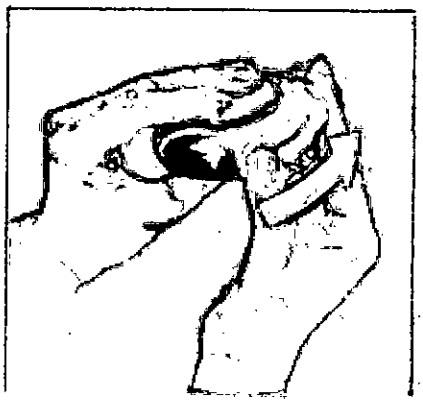
Utilización de su inhalador
1. Para abrir el Diskus, sujete la cubierta exterior con una mano y colocar el dedo pulgar de la otra mano en la muesca reservada para ello. Empujar con el dedo pulgar, alejándolo de usted, hasta llegar al tope donde escuchará un "clic". Esto abrirá un pequeño orificio en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



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

A.N.M.A.T.
FOLIO
147
MESA DE ENTRADAS

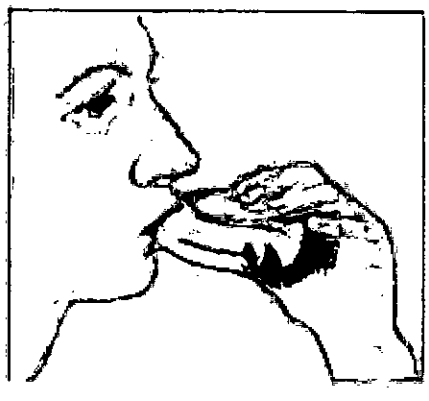
2. Mantener el dispositivo con la boquilla hacia usted. Puede tomarlo con su mano derecha o izquierda. Deslizar la palanca, alejándola de usted hasta llegar al tope donde escuchará un "clic". Esto colocará la dosis de medicamento en la boquilla.



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

3. Mantener el Diskus alejado de la boca. Expulsar el aire lo que razonablemente se pueda. No respirar dentro del Diskus.

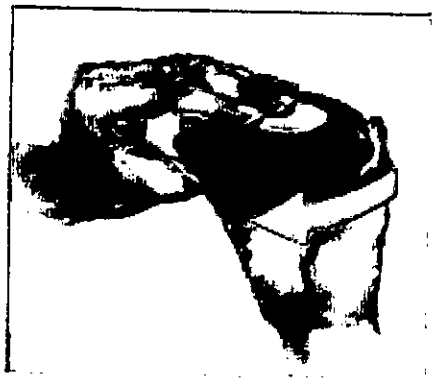
4. -Colocar la boquilla entre los labios; tomar aire progresiva e intensamente a través del Diskus, no por la nariz.
-Sacar el Diskus de la boca.
-Mantener la respiración unos 10 segundos o tanto tiempo como sea posible.
-Expulsar el aire lentamente.



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

6. Para cerrar el Diskus, poner el dedo pulgar en la muesca y deslizar la palanca hacia usted todo lo que pueda hasta escuchar un "clic".
La palanca automáticamente volverá a su posición original.

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



El Diskus está listo para ser utilizado nuevamente.

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

Limpieza de su inhalador
Para limpiarlo, pasar un pañuelo seco por la pieza bucal del Diskus.

Si usa más Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar del que debe
Es muy importante usar el inhalador tal y como le han indicado. Si accidentalmente usted ha tomado una dosis mayor de la recomendada, consulte a su médico. Puede notar que su corazón late más rápido de lo normal y sentir temblores. También puede tener mareo, dolor de cabeza, debilidad muscular y dolor en las articulaciones.
Si usted ha utilizado grandes dosis durante largos periodos de tiempo, debe pedir consejo a su médico. Esto es porque altas concentraciones de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar pueden reducir la cantidad de hormonas esteroideas producidas por la glándula suprarrenal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación consultar inmediatamente a su médico, 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. Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó usar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
Si olvida utilizar su inhalador, tome su siguiente dosis cuando esté previsto. No tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Además, si deja de tomar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar de forma repentina o reduce su dosis, podría (muy raramente) causarle problemas en la glándula suprarrenal (insuficiencia suprarrenal), que algunas veces causa reacciones adversas.
Estos eventos adversos pueden incluir cualquiera de los siguientes:
- Dolor de estómago
- Cansancio y pérdida del apetito, sensación de malestar.
- Malestar y diarrea
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza o somnolencia
- Bajos niveles de azúcar en su sangre
- Hipotensión y convulsiones (ataques)

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

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

Si tiene cualquier reacción adversa consulte a su médico. Para prevenir estos síntomas, su médico puede prescribirle una dosis adicional de corticosteroides en comprimidos durante ese tiempo (como prednisolona).
Si tiene cualquier otra pregunta sobre el uso del inhalador, pregunte a su médico.

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

Reacciones alérgicas: puede notar que su respiración, de repente, empeora después de utilizar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Puede sufrir silbidos, tos o falta de aire. También puede notar picor, erupción (urticaria) e hinchazón (generalmente de la cara, labios, lengua o garganta). También puede sentir, de repente, que su corazón late muy rápido, sentir que pierde el conocimiento y mareo (que puede llevar al colapso o pérdida de la consciencia).
Si sufre estos efectos o si aparecen de repente después de utilizar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar, deje de utilizarlo y avise a su médico enseguida. Las reacciones alérgicas a Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar son poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas).

Neumonía (infección de los pulmones) en pacientes con EPOC (efecto adverso frecuente)
Informe a su médico si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas mientras inhala Seretide, podrían ser síntomas de una infección pulmonar:
- Fiebre o escalofríos
- Aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- Aumento de la tos o aumento de dificultades para respirar

A continuación se enumeran otras reacciones adversas:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
• Dolor de cabeza, normalmente mejora al continuar con el tratamiento.
• Se ha notificado un aumento del número de resfriados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas)
• Candidiasis (picazón, aparición de úlceras de color amarillo crema) en la boca y la garganta. También dolor en la lengua, voz ronca e irritación de garganta. Enjuagar la boca con agua y escupirla y/o cepillarse los dientes inmediatamente después de cada dosis de medicamento puede ayudarle. Su médico puede prescribirle medicación antifúngica para el tratamiento de la candidiasis (para el tratamiento de infecciones por hongos).
• Dolor, inflamación en las articulaciones y dolor muscular.
• Calambres musculares.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):
• Hematomas y fracturas.
• Inflamación de los senos paranasales (sensación de tensión o congestión en la nariz, mejillas y detrás de los ojos, a veces con un dolor pulsátil).
• Reducción de los niveles de potasio en sangre (puede sentir latidos del corazón irregulares, debilidad muscular, calambres).

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas)
• Aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre (hiperglucemia). Si padece diabetes, será necesario controlar sus niveles de azúcar en sangre con mayor frecuencia y ajustar su tratamiento diabético habitual en caso de necesidad.
• Cataratas (opacidad del cristalino del ojo).
• Ritmo cardiaco muy rápido (taquicardia).
• Sentir temblores y un ritmo cardiaco rápido o irregular (palpitaciones). Estas reacciones adversas son habitualmente inofensivas y disminuyen cuando se continúa con el tratamiento.
• Dolor en el pecho.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Sansserra
CO-DIRECTORA TECNICA M.P. 18464
APODERADA

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

Raras (pueden afectar a menos de 1 de cada 1.000 personas)
• Dificultad respiratoria (o sibilancias) que empeoran justo después de utilizar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Si esto sucede, deje de utilizar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar. Utilice su aerosol de "rescate" de acción rápida para mejorar su respiración y avise a su médico enseguida.
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar puede aumentar la producción normal de hormonas esteroideas, particularmente si ha estado tomando altas dosis durante largos periodos de tiempo. Los efectos incluyen:
- Retraso en el crecimiento en niños y adolescentes.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Glaucoma.
- Aumento de peso.
- Cara redondeada (en forma de luna llena) (Síndrome de Cushing).
Su médico vigilará regularmente cualquiera de estas reacciones adversas y se asegurará de que está tomando la dosis más baja de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar para controlar su asma.
• Cambios en el comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (estos efectos ocurren fundamentalmente en niños).
• Latidos del corazón irregulares o que el corazón tenga latidos extra (arritmias). Consulte a su médico, pero no deje de tomar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar a menos que se lo indique.
• Infección causada por hongos en el esófago (garganta), que puede causar dificultad para tragar.
Frecuencia no conocida, pero que también pueden aparecer:
• Depresión o agresividad. Es más probable que estos efectos aparezcan en niños.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.
Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

5. Conservación de Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar
• Mantener fuera del alcance de los niños.
• Conservar a temperatura inferior a 30°C. Mantener en lugar seco.
• No utilizar Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional
Composición de SERETIDE Diskus
• Los principios activos son:
Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 100 mcg
Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 250 mcg
Salmeterol 50 mcg/propionato de fluticasona 500 mcg
• El otro componente es lactosa monohidrato (contiene proteínas de leche).

Aspecto del producto y contenido del envase
• Salmeterol/Propionato de Fluticasona polvo para inhalar contiene una tira de alvéolos. Los alvéolos protegen el polvo para inhalación de los efectos atmosféricos.

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

• Cada dosis es pre-dispensada.
• Los dispositivos se encuentran en envases conteniendo 60 dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 48.060.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Wellcome Production, Francia/ GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, 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.

SmPC España – Diciembre 2016.
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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35124258-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 23 de Julio de 2018

Referencia: 5181-18-4 inf paciente seretide diskus.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.23 19:47:11 -03'00'

María Liliana Chiesa
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.23 19:47:12 -03'00'