
SERETIDE Accuhaler/Diskus

Versión: ID Ref: 4062748 - Esp Nic Exc

7 Advertencias y Precauciones

7.1 Muerte Relacionada con Asma

Los LABA tales como el salmeterol, uno de los principios activos de SERETIDE DISKUS, aumentan el riesgo de muerte relacionada con asma. Los datos actualmente disponibles son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados o de otros medicamentos de control del asma a largo plazo mitiga el riesgo de muerte relacionada con asma derivado del uso de LABA. Los datos de ensayos clínicos controlados indican que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Por lo tanto, al tratar a pacientes con asma, los médicos deberán prescribir SERETIDE DISKUS solamente a pacientes cuyo control del asma con medicamentos a largo plazo es inadecuado, por ejemplo, con un corticosteroide inhalado, o a aquellos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifique el inicio de un tratamiento con un corticosteroide inhalado y un LABA. Una vez que se logre y se mantenga el control del asma, el paciente se valora a intervalos regulares y se reduce el tratamiento (ej., se discontinúa SERETIDE DISKUS) de ser posible sin perder el control del asma y se mantiene al paciente con un medicamento de control del asma a largo plazo, por ejemplo, con un corticosteroide inhalado. No usar SERETIDE DISKUS en pacientes cuya asma se controla adecuadamente con dosis bajas o medianas de corticosteroides inhalados.

Un ensayo de grandes dimensiones controlado por placebo realizado en EE.UU., que comparó la seguridad del salmeterol con la del placebo cuando se añaden al tratamiento usual del asma, mostró un aumento de las muertes relacionadas con asma en los sujetos que recibían salmeterol. El Ensayo Multicéntrico de Investigación del Asma y el Salmeterol (SMART) fue un ensayo aleatorizado, con doble anonimato, que incorporó a sujetos asmáticos sin exposición previa a los LABA para evaluar la seguridad de 42 mcg de salmeterol dos veces al día durante 28 semanas en comparación con placebo cuando se añaden al tratamiento usual del asma. Se realizó un análisis secundario al inscribirse la mitad aproximadamente del número planeado de sujetos (N = 26 355), lo cual condujo a la terminación temprana del ensayo. Los resultados del ensayo secundario mostraron que los sujetos que recibían salmeterol estaban en mayor riesgo de eventos mortales de asma (ver Cuadro 1 y Gráfico 1). En la población total hubo más muertes relacionadas con asma en los sujetos tratados con salmeterol que en los tratados con placebo (0.10% frente a 0.02%; riesgo relativo: 4.37 [IC 95%: 1.25, 15.34]).

Posteriormente se realizaron análisis de subpoblaciones. Entre los caucásicos ocurrieron más muertes relacionadas con asma en los sujetos tratados con salmeterol que en los tratados con placebo (0.07% contra 0.01%; riesgo relativo: 5.82 [IC 95%: 0.70, 48.37]). Entre los afroamericanos también ocurrieron más muertes relacionadas con asma en los sujetos tratados con salmeterol que en los tratados con placebo (0.31% contra 0.04%; riesgo relativo: 7.26 [IC 95%: 0.89, 58.94]). Aunque los riesgos relativos de muerte relacionada con el asma fueron semejantes en caucásicos y afroamericanos, la estimación del exceso de muertes en sujetos tratados con salmeterol fue mayor en los afroamericanos, ya que hubo una mayor tasa general de muertes relacionadas con asma en los sujetos afroamericanos (ver Cuadro 1). Teniendo en cuenta que los mecanismos de actividad de los agonistas beta₂ son semejantes, se considera que los resultados obtenidos en el ensayo SMART son un efecto de clase.

También se realizaron análisis posteriores en sujetos pediátricos con edades de 12 a 18 años. Los sujetos pediátricos constituyeron aproximadamente el 12% en cada grupo de tratamiento. Las muertes o eventos que pusieron en peligro la vida relacionados con problemas respiratorios ocurrieron a una tasa similar en el grupo de salmeterol (0.12% [2/1653]) y el grupo de placebo (0.12% [2/1622]); riesgo relativo: 1.0 [IC 95%: 0.1, 7.2]). Sin embargo, la hospitalización por todas las causas aumentó en el grupo de salmeterol (2% [35/1653]) frente al grupo placebo (<1% [16/1622]; riesgo relativo: 2.1 [IC 95%: 1.1, 3.7]).

Los datos del ensayo SMART no permiten determinar si el uso concurrente de corticosteroides como el propionato de fluticasona, el otro principio activo de SERETIDE DISKUS, o algún otro tratamiento de control del asma a largo plazo mitiga el riesgo de las muertes relacionadas con el asma.

Cuadro 1. Muertes relacionadas con el asma en el Ensayo Multicéntrico de Investigación del Asma y el Salmeterol (SMART) de 28 semanas

	Salmeterol n(%) ^a	Placebo n(%) ^a	Riesgo relativo ^b (Intervalo de confianza 95%)	Exceso muertes expresado por 10 000 sujetos ^c (Intervalo de confianza 95%)
Población total^d				
Salmeterol: n=13176, Placebo: n=13176	13 (0.10%)	3 (0.02%)	4.37 (1.25, 15.34)	8 (3, 13)
Caucásica, Salmeterol: n = 9281 Placebo: n = 9361	6 (0.07%)	1 (0.01%)	5.82 (0.70, 48.37)	6 (1, 10)
Afroamericana, Salmeterol: n = 2366 Placebo: n = 2319	7 (0.31%)	1 (0.04%)	7.26 (0.89, 58.94)	27 (8, 46)

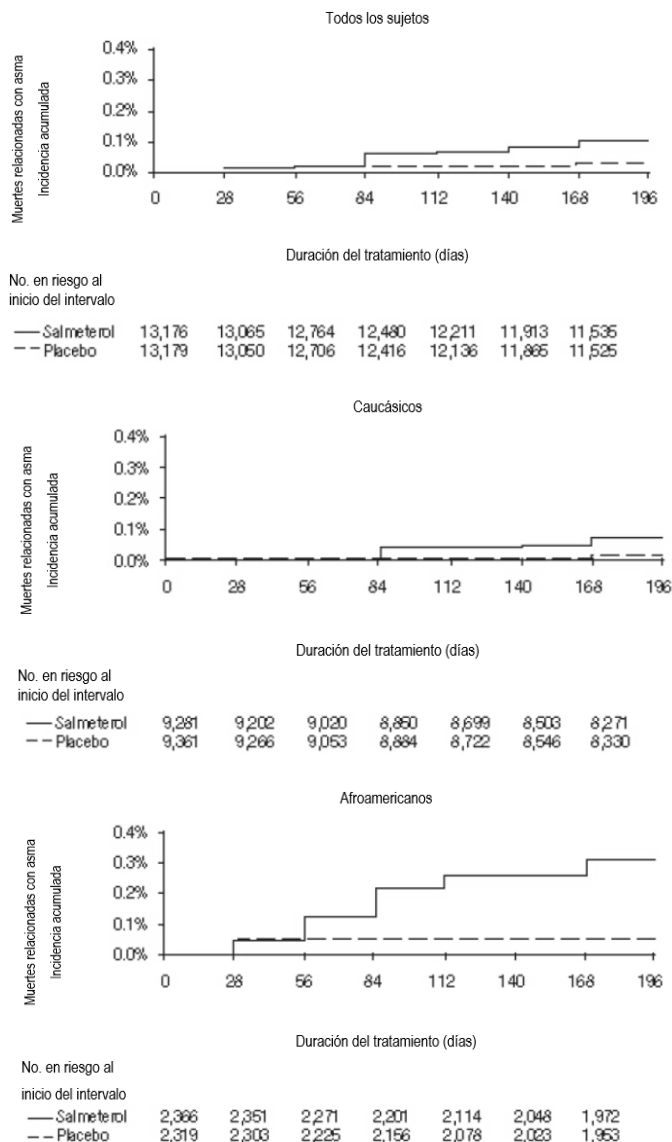
^a El cálculo de la tabla de mortalidad en 28 semanas, corregido de acuerdo con la duración real de la exposición del sujeto al tratamiento del ensayo para tener en cuenta el retiro anticipado de sujetos del ensayo.

^b El riesgo relativo es el cociente de la mortalidad relacionada con asma en el grupo de salmeterol y la mortalidad en el grupo de placebo. El riesgo relativo indica cuantas veces más probable es que se produjera una muerte relacionada con asma en el grupo de salmeterol que en el grupo de placebo durante un período de tratamiento de 28 semanas.

^c Estimación del número de muertes adicionales relacionadas con asma en sujetos tratados con salmeterol en el SMART, suponiendo que 10 000 recibieron salmeterol durante un período de tratamiento de 28 días. La estimación se hizo como la diferencia de mortalidad entre los grupos de salmeterol y placebo multiplicada por 10 000.

^d La Población Total abarca los siguientes orígenes étnicos enumerados en el cuaderno de recogida de datos: caucásico, afroamericano, hispano, asiático y "otros". Además, la Población Total abarca a los sujetos cuyo origen étnico no fue reportado. Los resultados para las subpoblaciones caucásica y afroamericana se indicaron antes. No se produjeron muertes relacionadas con asma en las subpoblaciones hispana (salmeterol n = 996, placebo = 999), asiática (salmeterol n = 173, placebo = 149) y "otros" (salmeterol n = 230, placebo n = 224). En la subpoblación cuyo origen étnico no fue reportado se produjo 1 muerte en el grupo de placebo (salmeterol n = 130, placebo n = 127).

Gráfico 1. Incidencia acumulada de muertes relacionadas con asma en el Ensayo Multicéntrico de Investigación del Asma y el Salmeterol (SMART) de 28 días, por duración del tratamiento



El ensayo clínico de 16 semanas Vigilancia Nacional del Salmeterol (SNS), realizado en el Reino Unido, obtuvo resultados semejantes a los del SMART. En el ensayo SNS la mortalidad relacionada con asma fue numéricamente mayor, aunque no estadísticamente significativa, en los sujetos asmáticos tratados con salmeterol (42 mcg dos veces al día) que en los sujetos tratados con albuterol (180 mcg 4 veces al día) añadidos al tratamiento usual del asma.

Los ensayos SNS y SMART inscribieron a sujetos asmáticos. No se han realizado ensayos especialmente diseñados para determinar si los LABA aumentan la mortalidad de los pacientes con EPOC.

7.2 Deterioro de la Enfermedad y Episodios Agudos

El tratamiento con SERETIDE DISKUS no se debe iniciar cuando se está produciendo un deterioro rápido o durante episodios de asma o EPOC que puedan amenazar la vida de los pacientes. El uso de SERETIDE DISKUS no ha sido estudiado en sujetos con deterioro agudo del asma o la EPOC. En estas condiciones no es conveniente iniciar el tratamiento con SERETIDE DISKUS.

Se han notificado eventos respiratorios agudos graves, incluso muertes, cuando se ha iniciado tratamiento con salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, de pacientes con empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma. En la mayoría de los casos esto ha ocurrido en pacientes con asma grave (ej., pacientes con historial de dependencia de corticosteroides, baja actividad pulmonar, intubación, ventilación asistida, hospitalizaciones frecuentes, exacerbaciones previas de asma aguda que ponen en peligro la vida) y en algunos pacientes con deterioro agudo del asma (ej., pacientes con incremento significativo de los síntomas; aumento de la necesidad de agonistas beta₂; de efecto rápido inhalados; respuesta decreciente a los medicamentos usuales; mayor necesidad de corticosteroides sistémicos; visitas recurrentes a salas de emergencia; deterioro de la actividad pulmonar). Sin embargo, estos eventos se han presentado además en pacientes con asma menos grave. De estos informes no se pudo establecer si el salmeterol contribuyó a que ocurrieran estos eventos.

El aumento del uso de agonistas beta₂; de efecto rápido inhalados es un marcador del deterioro del asma. En esta situación se requiere una reevaluación inmediata del paciente y del tratamiento, prestando especial atención a la posible necesidad de sustituir la concentración utilizada de SERETIDE DISKUS por otra mayor, la adición de otro corticosteroide inhalado, o la iniciación de corticosteroides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una inhalación dos veces al día de SERETIDE DISKUS.

SERETIDE DISKUS no se debe usar para aliviar síntomas agudos, es decir, como tratamiento de rescate para episodios agudos de broncoespasmo. Para el alivio de síntomas agudos como la falta de aire se debe usar un agonista beta₂; de efecto rápido y no SERETIDE DISKUS.

Cuando se inicia el tratamiento con SERETIDE DISKUS, a los pacientes que han estado tomando de manera regular agonistas beta₂ orales o inhalados (ej., 4 veces al día) se les debe pedir que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

7.3 Uso Excesivo de SERETIDE DISKUS y Uso con Otros Agonistas Beta₂ de Efecto Prolongado

SERETIDE DISKUS no se debe usar con más frecuencia o en mayores dosis que lo recomendado, ni junto a otros medicamentos que contienen LABA, ya que se puede producir una sobredosis. Se han notificado efectos cardiovasculares clínicamente significativos y muertes asociados al uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos. Los pacientes que usan SERETIDE DISKUS no deben usar, por ningún motivo, otras medicinas que contengan LABA (ej., salmeterol, formoterol, fumarato, tartrato de arformoterol, indacaterol).

7.4 Efectos Locales de los Corticoides Inhalados

En los ensayos clínicos se han presentado infecciones por *Candida albicans* en la boca y la faringe en sujetos tratados con SERETIDE DISKUS. Cuando aparece una infección así se debe tratar con antifúngicos adecuados, locales o sistémicos (es decir, orales) mientras continúa el tratamiento con SERETIDE DISKUS, pero a veces es necesario interrumpir el tratamiento con SERETIDE DISKUS. Recomendar al paciente enjuagar su boca con agua, sin tragarla, después de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis bucofaringea.

7.5 Neumonía

Los médicos deben mantenerse atentos a la posible aparición de neumonía en pacientes con EPOC, ya que a menudo las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones se traslapan.

Se han notificado infecciones de las vías aéreas inferiores, entre ellas la neumonía, en pacientes con EPOC luego de la administración por inhalación de corticosteroides como fluticasona y SERETIDE DISKUS. En 2 réplicas de ensayos de un año en 1579 pacientes con EPOC, hubo una mayor incidencia de notificaciones de neumonía en los pacientes que recibían SERETIDE DISKUS 250/50 (7%) que en los pacientes que recibían 50 mcg de salmeterol (3%). La incidencia de neumonía en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS fue más alta en los sujetos mayores de 65 años (9%), en comparación con los sujetos menores de 65 años (4%). [Ver Reacciones Adversas (9.2), Uso en Poblaciones Específicas (13.5).]

En un ensayo de 3 años con 6184 sujetos con EPOC se notificó una mayor incidencia de neumonía en sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con placebo (16% con SERETIDE DISKUS 500/50, 14% con propionato de fluticasona 500 mcg, 11% con salmeterol 50 mcg y 9% con placebo). De manera similar a lo observado en los ensayos de 1 año con SERETIDE DISKUS 250/50, la incidencia de neumonía fue más alta en los sujetos mayores de 65 años (18% con SERETIDE DISKUS 500/50 frente a 10% con placebo) en comparación con sujetos menores de 65 años (14% con SERETIDE DISKUS 500/50 frente a 8% con placebo). [Ver Reacciones Adversas (9.2), Uso en Poblaciones Específicas (13.5).]

7.6 Inmunodepresión

Las personas que usan medicamentos que deprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener una evolución más grave o incluso mortal en niños o adultos susceptibles que usan corticosteroides. Con estos niños o adultos que no han tenido estas enfermedades o que no han sido vacunados se debe tener cuidado para evitar la exposición. No se sabe de qué manera la dosis, la vía de administración y la duración de la administración del corticoesteroide repercuten en el riesgo de que se presente una infección diseminada. Tampoco se conoce cuál es la contribución de la enfermedad subyacente o del tratamiento previo con corticosteroides a tal riesgo. Si el paciente ha estado expuesto a la varicela, la profilaxis con globulina inmunitaria de varicela zóster (VZIG) podría estar indicada. Si el paciente ha estado expuesto al sarampión, la profilaxis con inmunoglobulina intramuscular combinada (IG) podría estar indicada (ver la información completa para prescripción de VZIG e IG en los prospectos respectivos de los envases. Si la varicela aparece se puede considerar el tratamiento con antivirales.

Los corticosteroides inhalados se deben usar con precaución en pacientes con infecciones de tuberculosis activas o inactivas en el aparato respiratorio; infecciones sistémicas fúngicas, bacterianas, víricas y parasitarias; o herpes simple ocular.

7.7 Pacientes que Vienen de Recibir Tratamiento con Corticosteroides Sistémicos

Se debe tener especial cuidado con los pacientes que han sido pasados de un tratamiento con corticosteroides activos sistémicos a otro con corticosteroides inhalados, ya que han ocurrido muertes por insuficiencia suprarrenal de pacientes asmáticos durante y después del cambio de corticosteroides sistémicos por corticosteroides inhalados menos sistémicos disponibles. Después del retiro de los corticosteroides sistémicos se requieren algunos meses para recuperar la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HPA).

Los pacientes que han sido mantenidos con 20 mg o más de prednisona (o su equivalente) pueden ser los más susceptibles, especialmente cuando se les han retirado casi totalmente sus corticosteroides sistémicos. Durante este período de depresión del HPA los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando son expuestos a trauma, cirugía o infección (especialmente gastroenteritis) u otras enfermedades asociadas con gran pérdida de electrolitos. Aunque SERETIDE DISKUS puede controlar los síntomas del asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra menos que las cantidades normales de glucocorticoide sistémico y NO produce la actividad mineralocorticoide que es necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o de un ataque intenso de asma grave, a los pacientes a quienes se han retirado los corticoides sistémicos se les debe pedir que vuelvan a tomar inmediatamente los corticosteroides orales (en grandes dosis) y que se comuniquen con sus médicos para recibir más instrucciones. Estos pacientes también deberán portar una tarjeta de advertencia en la que se indique su necesidad de corticosteroides sistémicos complementarios durante períodos de estrés o ataques de asma intensos.

Los pacientes que necesitan corticosteroides orales deben ser retirados lentamente del corticoesteroide sistémico luego de que son pasados a SERETIDE DISKUS. Con la prednisona esto se logra reduciendo la dosis diaria en 2.5 mg cada semana durante el tratamiento con SERETIDE DISKUS. Durante el retiro de los corticosteroides orales se deberán monitorear cuidadosamente la actividad pulmonar (el volumen espiratorio forzado en 1 segundo [FEV₁] promedio o el flujo espiratorio máximo matinal [AM PEF]), el uso de agonistas beta y los síntomas de asma. Además, se deberán observar en los pacientes signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, tales como fatiga, lastitud, debilidad, náusea y vómito, e hipotensión arterial.

El cambio de los pacientes de un tratamiento con corticosteroides sistémicos a uno con SERETIDE DISKUS puede revelar enfermedades alérgicas anteriormente suprimidas por el tratamiento con corticosteroides sistémicos (ej., rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, eosinofilia).

Durante el retiro de los corticosteroides orales algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticosteroides sistémicos activos (ej., dolor en las articulaciones o muscular, lastitud, depresión) a pesar del mantenimiento o la mejora de la función respiratoria.

7.8 Hipercortisolismo y Depresión Suprarrenal

El propionato de fluticasona, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, ayuda con frecuencia a controlar los síntomas del asma con menor supresión de la actividad del HPA que las dosis orales terapéuticas equivalentes de prednisona. Como el propionato de fluticasona se absorbe en la circulación y puede estar sistémicamente activo en

mayores dosis, los efectos beneficiosos de SERETIDE DISKUS al minimizar la insuficiencia del HPA se pueden esperar siempre que no se excedan las dosis recomendadas y se ajuste para cada paciente la dosis efectiva más baja. Se ha comprobado una relación entre las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona y los efectos inhibitorios de la producción estimulada de cortisol al cabo de 4 semanas de tratamiento con aerosol inhalado de propionato de fluticasona. Como existe una sensibilidad individual a los efectos de la producción de cortisol, los médicos deberán tener en cuenta esta información cuando prescriben SERETIDE DISKUS.

Debido a la posibilidad de una absorción sistémica significativa de corticosteroides inhalados por los pacientes sensibles, se deberá observar con atención a los que reciben tratamiento con SERETIDE DISKUS en busca de cualquier evidencia de efectos corticosteroides sistémicos. Se deberá observar con especial cuidado la aparición de evidencias de respuesta suprarrenal inadecuada en pacientes que han sido operados o durante períodos de estrés.

Es posible que efectos de los corticosteroides sistémicos tales como el hipercortisolismo y la supresión adrenal (incluso la crisis suprarrenal) aparezcan en un reducido número de pacientes que sean sensibles a tales efectos. Si se producen estos efectos se deberá reducir lentamente SERETIDE DISKUS, de conformidad con las prácticas aceptadas para la reducción de los corticosteroides sistémicos, y considerar la aplicación de otros tratamientos para el manejo de los síntomas del asma.

7.9 Interacciones Medicamentosas con Inhibidores Potentes del Citocromo P450 3A4

No se recomienda el uso de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nefinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con SERETIDE DISKUS porque se puede producir un incremento de los efectos corticosteroides y cardiovasculares adversos [ver Interacciones medicamentosas (8.1), Farmacología Clínica (12.3)].

7.10 Broncoespasmo Paradojico y Síntomas en las Vías Aéreas Superiores

Como ocurre con otros medicamentos inhalados. SERETIDE DISKUS puede producir broncoespasmo paradójico, el cual puede poner en peligro la vida. Si se produce el broncoespasmo paradójico luego de una dosis de SERETIDE DISKUS, se deberá tratar de inmediato con un broncodilatador de efecto rápido; se deberá discontinuar inmediatamente SERETIDE DISKUS; y se deberá establecer un tratamiento alternativo. Se han recibido informes de síntomas en las vías aéreas superiores de espasmo laríngeo, irritación o hinchazón, tales como estridor y asfixia, en pacientes que reciben SERETIDE DISKUS.

7.11 Reacciones Inmediatas de Hipersensibilidad

Después de la administración de SERETIDE DISKUS se pueden producir reacciones inmediatas de hipersensibilidad (ej., urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión arterial), incluso anafilaxia. Se tienen informes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche luego de la inhalación de productos en polvo que contienen lactosa; por consiguiente, los pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche no deben usar SERETIDE DISKUS [ver Contraindicaciones (6)].

7.12 Efectos Cardiovasculares y en el Sistema Nervioso Central

La excesiva estimulación beta adrenérgica ha estado asociada con convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia de hasta 200 latidos por minuto, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, palpitaciones, náusea, mareos, fatiga, malestar e insomnio [ver Sobredosis (11)]. En consecuencia, al igual que con todos los productos que contienen aminas simpatomiméticas, SERETIDE DISKUS debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, e hipertensión arterial.

Salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, revelados por el pulso cardíaco, la presión arterial, o los síntomas. Aunque tales efectos son poco frecuentes después de la administración de salmeterol en las dosis recomendadas, si se producen es necesario discontinuar el medicamento. Además se tienen informes de que los agonistas beta producen cambios en el electrocardiograma tales como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc, y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos resultados. Se han asociado grandes dosis de salmeterol oral o inhalado (de 12 a 20 veces la dosis recomendada) con una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa, lo cual podría producir arritmias ventriculares. Se han notificado muertes asociadas con el uso excesivo de medicamentos simpatomiméticos inhalados.

7.13 Reducción de la Densidad Mineral Ósea

Con la administración de productos que contienen corticosteroides inhalados se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD). Se desconoce el significado clínico de pequeños cambios en la BMD con respecto a sus consecuencias a largo plazo, por ejemplo, fracturas. Los pacientes con factores de riesgo importantes de reducción del contenido mineral óseo tales como inmovilización prolongada, historial familiar de osteoporosis, estado posmenopáusico, fumado, edad avanzada, nutrición deficiente o uso crónico de medicamentos capaces de reducir la masa ósea (ej., anticonvulsivos, corticosteroides orales) deben ser monitoreados y tratados según las normas establecidas de atención. Ya que los pacientes con EPOC tienen a menudo múltiples factores de riesgo de BMD reducida, se recomienda valorar la BMD antes de iniciar el tratamiento con SERETIDE DISKUS, y posteriormente hacerlo de manera periódica. Si se observan reducciones importantes en la BMD y todavía se considera de importancia médica el tratamiento de la EPOC de ese paciente con SERETIDE DISKUS, deberá ponderarse seriamente el uso de medicamentos para tratar o prevenir la osteoporosis.

Ensayo de 2 Años con Propionato de Fluticasona

El ensayo, de 2 años en 160 sujetos asmáticos (mujeres de 18 a 40 años, hombres de 18 a 50 años) que inhalaban 88 o 440 mcg dos veces al día propionato de fluticasona propulsado por CFC, no encontró cambios estadísticamente significativos en la BMD en ninguno de los puntos de control (24, 52, 76 y 104 semanas de tratamiento con doble anonimato), resultados obtenidos mediante absorciometría de rayos x de doble energía en las regiones lumbares L1 a L4.

Ensayo de Densidad Mineral Ósea de 3 Años

Los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 250/50 o salmeterol 50 mcg en la BMD en la columna lumbar L₁-L₄ y la cadera completa se valoraron en 186 sujetos con EPOC (en edades de 43 a 87 años) en un ensayo de 3 años con doble anonimato. Del total de participantes se dio seguimiento a 108 sujetos (72 hombres y 36 mujeres) durante los 3 años. Se practicaron evaluaciones al inicio del ensayo y a intervalos de 6 meses. De este ensayo no se pueden sacar conclusiones relativas a la disminución de la BMD en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS frente a salmeterol debido a la inconsistencia de las diferencias de tratamiento por sexo y entre columna lumbar y cadera total.

En este ensayo se notificaron 7 fracturas no traumáticas en 5 sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y 1 fractura no traumática en 1 sujeto tratado con salmeterol. Ninguna de las fracturas ocurrió en vértebras, cadera, o huesos largos.

Ensayo de Supervivencia de 3 Años

En el ensayo de supervivencia de 3 años se evaluaron los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg, o placebo en la BMD, en un subconjunto de 658 sujetos (mujeres y hombres de 40 a 80 años) con EPOC. Se hicieron mediciones al inicio del ensayo y a las 48, 108 y 158 semanas. De este ensayo no se pueden sacar conclusiones debido al gran número de abandonos (> 50%) antes del final del seguimiento y a la mala distribución de covariables entre los grupos de tratamiento que pueden afectar la BMD.

En el ensayo de supervivencia se calculó el riesgo de fracturas para toda la población de sujetos con EPOC (N = 6184). La probabilidad de fracturas durante 3 años fue 6.3% para SERETIDE DISKUS, 5.4% para propionato de fluticasona, 5.1% para salmeterol, y 5.1% para placebo.

7.14 Efecto en el Crecimiento

Los corticosteroides que se inhalan oralmente pueden causar una reducción en la rapidez del crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se debe monitorear periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben SERETIDE DISKUS (ej., con un tallímetro). Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados oralmente, entre ellos SERETIDE DISKUS, ajustar de modo descendente la dosis de cada paciente hasta llegara a la más baja que pueda controlar efectivamente sus síntomas [ver Dosis y Administración (10.1), Uso en Poblaciones Específicas (13.4)].

7.15 Glaucoma y CATARATAS

Hay informes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes con asma y EPOC luego de la administración prolongada de corticosteroides inhalados, entre ellos propionato de fluticasona, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS. Por tales motivos se justifica un monitoreo cuidadoso de los pacientes que experimentan un cambio en la vista o que tienen un historial de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

El ensayo de supervivencia de 3 años evaluó los efectos del tratamiento con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg o placebo en cuanto al desarrollo de cataratas o glaucoma en un subconjunto de 658 sujetos con EPOC. Se hicieron exámenes oftálmicos al inicio del ensayo y en las semanas 48, 108 y 158. No se pueden sacar conclusiones de este ensayo acerca de cataratas debido a que la alta incidencia inicial de ellas (61% a 71%) tuvo como resultado un número inadecuado de sujetos tratados con SERETIDE DISKUS fueran elegibles y estuvieran disponibles para la evaluación de cataratas al final del ensayo (n = 53). La incidencia de nuevos diagnósticos de glaucoma fue 2% con SERETIDE DISKUS 500/50, 5% con propionato de fluticasona, 0% con salmeterol y 2% con placebo.

7.16 Eosinofilia y síndrome de Churg-Strauss

Hay casos raros de pacientes tratados con propionato de fluticasona inhalado, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, que presentan eosinofilia sistémica. Algunos de estos pacientes tienen características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, enfermedad que es tratada frecuentemente con corticosteroides sistémicos. Por lo general estos eventos han estado asociados, aunque no siempre, con la reducción o el retro del tratamiento con corticosteroides orales luego de la introducción de propionato de fluticasona. También ha habido informes de eosinofilia graves con otros corticosteroides inhalados en este contexto clínico. Los médicos deben estar atentos a la aparición de eosinofilia, exantema vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas o neuropáticas. No se ha establecido una relación causal entre el propionato de fluticasona y estas enfermedades subyacentes.

7.17 Enfermedades Coexistentes

Al igual que con todos los medicamentos que contienen aminas simpatomiméticas, se debe usar SERETIDE DISKUS con precaución en pacientes que tienen trastornos convulsivos o tirototoxicosis o que son inusualmente sensibles a las aminas simpatomiméticas. Hay informes de que el medicamento relacionado albuterol, agonista de los receptores adrenérgicos beta₂, al ser administrado en dosis intravenosas agravó la diabetes mellitus y la cetoacidosis preexistentes.

7.18 Hipotasiemia e Hiperglucemia

Los medicamentos agonistas adrenérgicos β pueden producir hipotasiemia importante en algunos pacientes, posiblemente por derivación intracelular, que puede producir efectos cardiovasculares adversos [ver Farmacología Clínica (12.1)]. La disminución del potasio sérico es generalmente transitoria y no requiere reposición. Durante los ensayos clínicos con SERETIDE DISKUS en las dosis recomendadas fue poco frecuente observar cambios en la glucemia o el potasio sérico.

8 Interacciones Medicamentosas

SERETIDE DISKUS se ha utilizado en conjunto con otros medicamentos, entre ellos agonistas beta₂, metilxantinas, y corticosteroides intranasales, por lo general en pacientes con asma o EPOC, sin reacciones adversas [ver Farmacología Clínica (12.1)]. No se han realizado ensayos formales de interacciones medicamentosas con SERETIDE DISKUS.

8.1 Inhibidores del Citocromo P450 3A4

El propionato de fluticasona y el salmeterol, los componentes individuales de SERETIDE DISKUS, son substratos del CYP3A4. No se recomienda el uso de inhibidores potentes del CYP3A4 (ej., ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nefinavir, ketoconazol, telitromicina) con SERETIDE DISKUS porque se puede producir un aumento de efectos adversos corticosteroideos y cardiovasculares.

Ritonavir

Propionato de Fluticasona

Un ensayo de interacción medicamentosa con propionato de fluticasona en aerosol nasal acuoso mostró que ritonavir (un potente inhibidor del CYP3A4) puede incrementar significativamente la exposición al propionato de fluticasona en plasma, lo cual produce concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico [ver Farmacología Clínica (12.3)]. Durante el uso de postcomercialización se han reportado interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, que produjeron efectos corticosteroideos sistémicos como el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal.

Ketoconazol

Propionato de Fluticasona

La administración conjunta de propionato de fluticasona (1000 mcg) inhalado por la boca y ketoconazol (200 mcg una vez al día) aumentó 1.9 veces la exposición al propionato de fluticasona en plasma y redujo en 45% el área bajo la curva de cortisol (AUC), pero no tuvo ningún efecto en la excreción de cortisol por la orina.

Salmeterol

En un ensayo de interacciones medicamentosas con 20 sujetos sanos, la administración conjunta de salmeterol inhalado (50 mcg dos veces al día) y ketoconazol por vía oral (400 mg una vez al día) durante 7 días produjo una

mayor exposición sistémica al salmeterol (el AUC aumentó 16 veces y C_{max} aumentó 1.4 veces). Tres sujetos fueron retirados debido a efectos secundarios del agonista beta₂ (2 con QTc prolongada y 1 con taquicardia sinusal). Aunque no se produjo efecto estadístico en la QTc media, la administración conjunta de salmeterol y ketoconazol se relacionó con incrementos más frecuentes de la duración de QTc en comparación con salmeterol y placebo.

8.2 Inhibidores de la Oxidasa monoamina y Antidepresivos Tricíclicos

SERETIDE DISKUS se debe administrar con extrema cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoamina oxidasa o con antidepresivos tricíclicos, o dentro de las 2 semanas siguientes a la discontinuación de tales agentes, porque la actividad del salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, en el sistema vascular puede ser potenciada por estos agentes.

8.3 Agentes Bloqueadores del Receptor Adrenérgico β

Los bloqueadores β no solo bloquean el efecto pulmonar de los agonistas β tales como el salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, sino que además pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma o EPOC. Por consiguiente, normalmente los pacientes con asma o EPOC no deben ser tratados con bloqueadores β. Sin embargo, en algunas circunstancias puede ser que no haya alternativas aceptables para el uso de los agentes bloqueadores adrenérgicos β en estos pacientes; se podría considerar el uso de bloqueadores β cardioselectivos, aunque tendrían que ser administrados con precaución.

8.4 Diuréticos no Ahorradores de Potasio

Los cambios del ECG o la hipotasiemia que pueden ser producto de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (tales como los diuréticos de asa o las tiazidas) pueden empeorar considerablemente con agonistas β como el salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, especialmente cuando se excede la dosis recomendada del agonista β. Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de SERETIDE DISKUS con diuréticos no ahorradores de potasio.

9 Reacciones Adversas

Los LABA tales como el salmeterol, uno de los principios activos de SERETIDE DISKUS, aumentan el riesgo de muerte relacionada con asma. Los resultados de un ensayo a gran escala controlado con placebo en EE.UU. que comparó la seguridad del salmeterol con la del placebo cuando se añade al tratamiento usual del asma mostró un incremento de las muertes relacionadas con el asma en sujetos que recibieron salmeterol [ver Advertencias y Precauciones (7.1)]. Los datos disponibles actualmente son insuficientes para determinar si el uso conjunto de corticosteroides inhalados u otros medicamentos de control del asma a largo plazo mitigan el mayor riesgo de muertes relacionadas con asma derivado de los LABA. Los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos controlados indican que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes [ver Advertencias y Precauciones (7.1)].

El uso de corticosteroides locales y sistémicos puede tener los siguientes resultados:

- Infección por Candida albicans [ver Advertencias y Precauciones (7.4)]
- Neumonía en pacientes con EPOC [ver Advertencias y Precauciones (7.5)]
- Inmunosupresión [ver Advertencias y Precauciones (7.6)]
- Hipercortisolismo y supresión adrenal [ver Advertencias y Precauciones (7.8)]
- Reducción de la densidad mineral ósea [ver Advertencias y Precauciones (7.13)]
- Efectos en el crecimiento [ver Advertencias y Precauciones (7.14)]
- Glaucoma y cataratas [ver Advertencias y Precauciones (7.15)]

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y puede ser que no coincidan con las tasas que se observan en la práctica.

9.1 La Experiencia de los Ensayos Clínicos con el Asma

Sujetos Adolescentes y Adultos de 12 Años en Adelante

La incidencia de las reacciones adversas asociadas con SERETIDE DISKUS del Cuadro 2 se basa en dos ensayos clínicos de 12 semanas, controlados con placebo, realizados en EE.UU. (Ensayos 1 y 2). Un total de 705 sujetos adultos y adolescentes (349 mujeres y 356 hombres), tratados previamente con salmeterol o corticosteroides inhalados, fueron tratados dos veces al día con SERETIDE DISKUS (dosis de 100/50 o 250/50 mcg), propionato de fluticasona en polvo para inhalación (dosis de 100 o 250 mcg), salmeterol en polvo para inhalación 50 mcg, o placebo. La duración promedio de la exposición fue de 60 a 79 días en los grupos con tratamiento activo, que se comparó con los 42 días del grupo con placebo.

Cuadro 2. Reacciones adversas con SERETIDE DISKUS con incidencia ≥ 3% y más frecuentes que con placebo en sujetos asmáticos adultos y adolescentes

Evento adverso	SERETIDE DISKUS 100/50 (N = 92) %	SERETIDE DISKUS 250/50 (N = 84) %	Propionato de Fluticasona 100 mcg (n = 90) %	Propionato de Fluticasona 250 mcg (n = 84) %	Salmeterol 50 mcg (n = 180) (%)	Placebo (n = 175) (%)
En oídos, nariz y garganta						
Infección en las vías respiratorias superiores	27	21	29	25	19	14
Faringitis	13	10	7	12	8	6
Inflamación en vías respiratorias superiores	7	6	7	8	8	5
Sinusitis	4	5	6	1	3	4
Ronquera/disfonia	5	2	2	4	<1	<1
Candidiasis bucal	1	4	2	2	0	0
En vías respiratorias inferiores						
Infecciones respiratorias víricas	4	4	4	10	6	3
Bronquitis	2	8	1	2	2	2
Tos	3	6	0	0	3	2
Neurológicos						
Dolores de cabeza	12	13	14	8	10	7

Evento adverso	SERETID E DISKUS 100/50 (N = 92) %	SERETID E DISKUS 250/50 (N = 84) %	Propionato Fluticasona 100 mcg (n = 90) %	Propionato Fluticasona 250 mcg (n = 84) %	Salmeterol 50 mcg (n = 180) (%)	Placebo (n = 175) (%)
Gastrointestinales						
Náusea y vómito	4	6	3	4	1	1
Dolor y malestar gastrointestinal	4	1	0	2	1	1
Diarrea	4	2	2	2	1	1
Infecciones gastrointestinales víricas	3	0	3	1	2	2
Sin sitio específico						
Candidiasis en sitio no especificado	3	0	1	4	0	1
Musculoqueléticos						
Dolor musculoesquelético	4	2	1	5	3	3

Los tipos de reacciones y eventos adversos reportados en el Ensayo 3, un ensayo clínico de 28 semanas realizado fuera de los EE.UU. en 503 sujetos tratados previamente con corticoesteroides inhalados, a los que se trató dos veces al día con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona en polvo para inhalación 500 mcg y salmeterol en polvo para inhalación 50 mcg usados de forma concurrente, o propionato de fluticasona en polvo para inhalación 500 mcg, fueron semejantes a los mostrados en el Cuadro 2.

Reacciones Adversas Adicionales

Entre las otras reacciones adversas no enumeradas anteriormente, independientemente de si los investigadores consideraban que estaban o no estaban relacionadas con el medicamento, que fueron reportadas con más frecuencia por sujetos asmáticos tratados con SERETIDE DISKUS y comparadas con las de los sujetos tratados con placebo, fueron las siguientes: signos y síntomas linfáticos, lesiones musculares, fracturas, heridas y laceraciones, contusiones y hematomas, signos y síntomas del oído, signos y síntomas nasales, trastornos de los senos nasales, queratitis y conjuntivitis, molestias y dolores dentales, signos y síntomas gastrointestinales, ulceraciones bucales, malestar y dolor bucal, signos y síntomas de las vías aéreas inferiores, neumonía, calambre, contractura y rigidez muscular, trastornos óseos y cartilaginosa, trastornos del sueño, síndromes de nervio comprimido, infecciones víricas, dolor, síntomas torácicos, retención de fluidos, infecciones microbianas, sabor extraño en la boca, infecciones víricas de la piel, descamación de la piel e ictericia adquirida, trastornos del sudor y del sebo.

Sujetos Pediátricos de 4 a 11 años

Los datos de seguridad para sujetos pediátricos de 4 a 11 años de edad se basan en un ensayo realizado en EE.UU. con un tratamiento de 12 semanas de duración. Se aleatorizó para SERETIDE DISKUS 100/50 o propionato de fluticasona en polvo para inhalación 100 mcg dos veces al día a un total de 203 sujetos (74 mujeres y 129 hombres) que estaban recibiendo corticoesteroides inhalados al incorporarse al estudio. Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 3\%$ y más que con placebo) observadas en los sujetos pediátricos, pero no reportadas en los ensayos clínicos con adultos y adolescentes fueron: irritación de garganta e infecciones de oído, nariz y garganta.

Anomalías en las Pruebas de Laboratorio

Se reportó elevación de las enzimas hepáticas en $\geq 1\%$ de los sujetos de los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no provocaron el retiro de los ensayos. Tampoco se notaron cambios clínicos importantes en la glucosa o el potasio.

9.2 Experiencia de los Ensayos Clínicos en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Ensayos a Corto Plazo (de 6 Meses a 1 Año)

Los datos de seguridad a corto plazo se basan en la exposición a ADVAR DISKUS 250/50 dos veces al día en un ensayo clínico de 6 meses y dos de 1 año. En el ensayo de 6 meses, un total de 723 sujetos (266 mujeres y 457 hombres) fue tratado dos veces al día con SERETIDE DISKUS 250/50, propionato de fluticasona en polvo para inhalación 250 mcg, salmeterol en polvo para inhalación, o placebo. La media de edad de los sujetos fue 64 años, y la mayoría era de origen caucásico. En este ensayo el 70% de los sujetos tratado con SERETIDE DISKUS reportó alguna reacción adversa, en comparación con un 64% de los tratados con placebo. La duración promedio de la exposición a SERETIDE DISKUS 250/50 fue de 141.3 días, en comparación con los 131.6 días para el placebo. La incidencia de las reacciones adversas en el ensayo de 6 meses aparece en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Reacciones adversas a SERETIDE DISKUS 250/50 con incidencia $\geq 3\%$ en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a bronquitis crónica

Eventos adversos	ADVAIR DISKUS 250/50 (n = 178) %	Propionato fluticasona 250 mcg (n = 183) %	Salmeterol 50 mcg (n = 177) %	Placebo (n = 185) %
Oído, nariz y garganta				
Candidiasis boca/garganta	10	6	3	1
Irritación de garganta	8	5	4	7
Ronquera/disfonía	5	3	<1	0
Sinusitis	3	8	5	3
Vías aéreas inferiores				
Infecciones respiratorias víricas	6	4	3	3
Neurología				
Dolores de cabeza	16	11	10	12
Mareos	4	<1	3	2
Sin sitio específico				
Fiebre	4	3	0	3
Malestar y fatiga	3	2	2	3
Musculoqueléticos				
Dolor musculoesquelético	9	8	12	9
Calambres musculares y espasmos	3	3	1	1

En los dos ensayos de 1 año se comparó SERETIDE DISKUS 250/50 con salmeterol en 1579 sujetos (863 hombres y 716 mujeres). La media de edad de los sujetos fue 65 años, y la mayoría (94%) era de origen caucásico. Para poderse inscribir todos los sujetos debían haber tenido una exacerbación de la EPOC en los 12 meses anteriores. En este ensayo el 88% de los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y el 86% de los sujetos tratados con salmeterol reportaron un evento adverso. Los eventos más comunes que ocurrieron con una frecuencia $> 5\%$ o mayor en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS fueron nasofaringitis, infección en las vías aéreas superiores, congestión nasal, dolor de espalda, sinusitis, mareos, náusea, neumonía, candidosis y disfonía. En conjunto, 55 (7%) de los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS y 25 (3%) de los sujetos tratados con salmeterol contrajeron neumonía.

La incidencia de neumonía fue mayor en sujetos con más de 65 años, 9% en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS frente a 4% en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS menores de 65 años. En los sujetos tratados con salmeterol la incidencia de neumonía fue la misma (3%) en los dos grupos de edad. [Ver Advertencias y Precauciones (7.5), Uso en Poblaciones Específicas (13.5).]

Ensayo a Largo Plazo (3 años)

La seguridad de SERETIDE DISKUS 500/50 se evaluó en un ensayo de 3 años aleatorizado, con doble anonimato, controlado por placebo, multicéntrico e internacional, en 6184 sujetos adultos con EPOC (4684 hombres y 1500 mujeres). La media de edad de los sujetos fue 65 años y la mayoría (82%) era de origen caucásico. La distribución de los eventos adversos fue semejante a la observada en los ensayos de 1 año con SERETIDE DISKUS 250/50. Además se reportó neumonía en un número significativamente mayor de sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50 y propionato de fluticasona 500 mcg (16% y 14%, respectivamente) que en los sujetos tratados con salmeterol 50 mcg o con placebo (11% y 9%, respectivamente). Cuando se ajustaron por tiempo de tratamiento, las tasas de neumonía fueron 84 y 88 eventos por 1000 años de tratamiento en los grupos tratados con propionato de fluticasona 500 mcg y con SERETIDE DISKUS, respectivamente, frente a 52 eventos por 1000 años de tratamiento en los grupos de salmeterol y placebo. La incidencia de neumonía fue semejante a la que se observó con SERETIDE DISKUS 250/50 en los ensayos de 1 año, más alta en los sujetos mayores de 65 años (18% con SERETIDE DISKUS 500/50 frente a 10% con placebo) en comparación con la incidencia en sujetos menores de 65 años (14% con SERETIDE DISKUS 500/50 frente a 8% con placebo) [Ver Advertencias y Precauciones (7.5), Uso en Poblaciones Específicas (13.5)].

Reacciones Adversas Adicionales

Entre las otras reacciones adversas no enumeradas anteriormente, independientemente de si los investigadores consideraban que estaban o no estaban relacionadas con el medicamento, que fueron reportadas con más frecuencia por sujetos con EPOC tratados con SERETIDE DISKUS y comparadas con las de los sujetos tratados con placebo, fueron las siguientes: síncope, infecciones en oídos, nariz y garganta, signos y síntomas en los oídos, laringitis, congestión nasal/bloqueo, trastornos en los senos nasales, faringitis/infección en la garganta, hipotiroidismo, sequedad ocular, infecciones oculares, signos y síntomas gastrointestinales, lesiones bucales, pruebas anómalas de actividad hepática, infecciones microbianas, edema e inflamación, infecciones víricas.

Anomalías en las Pruebas de Laboratorio

No hubo en estos ensayos cambios clínicos importantes. De manera específica, no se notó aumento de informes de neutrofilia o cambios en glucosa o potasio.

10 Estudios Clínicos

10.1 Asma

Sujetos adultos y Adolescentes con Edades de 12 Años y Mayores

En ensayos clínicos que comparan SERETIDE DISKUS con sus componentes individuales, la mejora en la mayoría de las variables de eficacia fue mayor con SERETIDE DISKUS que con el uso de propionato de fluticasona o de salmeterol solos. Además, los ensayos clínicos mostraron resultados semejantes entre SERETIDE DISKUS y el uso concurrente de propionato de fluticasona más salmeterol en las dosis correspondientes suministradas por inhaladores separados.

Ensayos de Comparación de SERETIDE DISKUS con Propionato de Fluticasona Solo o con Salmeterol Solo

Se realizaron 3 ensayos clínicos con grupos paralelos y doble anonimato con SERETIDE DISKUS en 1208 sujetos adultos y adolescentes asmáticos (de 12 años y mayores, FEV₁ basal 63% a 72% del normal previsto) que no estaban siendo controlados de manera óptima con su tratamiento en curso. Todos los tratamientos fueron con polvos administrados en 1 inhalación con el inhalador DISKUS dos veces al día y se discontinuaron todos los otros tratamientos de mantenimiento.

Ensayo 1: Ensayo Clínico con SERETIDE DISKUS 100/50

Este ensayo de 12 semanas controlado por placebo y realizado en EE.UU. comparó SERETIDE DISKUS 100/50 con sus componentes individuales, propionato de fluticasona 100 mcg y salmeterol 50 mcg. El ensayo fue estratificado de acuerdo con el tratamiento basal de mantenimiento del asma; los sujetos estaban usando corticoesteroides inhalados (n = 250) (dosis diarias de dipropionato de beclometasona de 252 a 420 mcg; flunisolida 1000 mcg; propionato de fluticasona en aerosol para inhalación 176 mcg; o acetónido de triamcinolona de 600 a 1000 mcg) o salmeterol (n = 106). Las mediciones del FEV₁ basal dieron resultados semejantes en todos los tratamientos: SERETIDE DISKUS 100/50, 2.17 L; propionato de fluticasona 100 mcg, 2.11 L; salmeterol, 2.13 L; y placebo, 2.15 L.

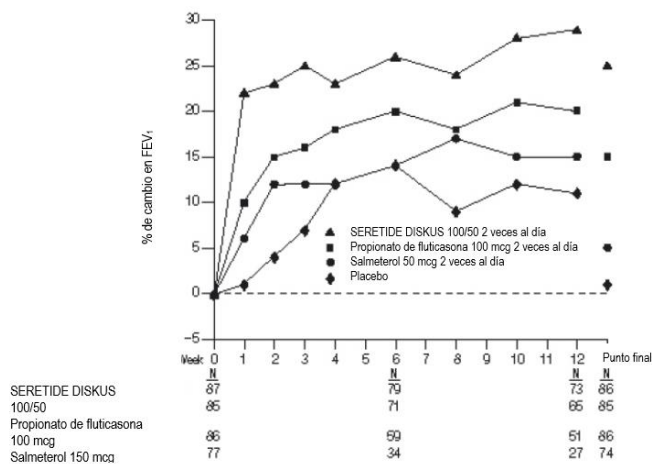
En este ensayo controlado por placebo se utilizaron criterios preestablecidos de retiro por falta de eficacia, un indicador de agravamiento del asma. Se definió agravamiento del asma como una disminución clínicamente importante del FEV₁ o del PEF, un incremento en el uso de VENTOLIN® (albuterol, USP) Aerosol para Inhalación, aumento de despertares nocturnos debidos al asma, intervención de emergencia u hospitalización debidas al asma, o necesidad de medicación para el asma no permitida por el protocolo. Como se puede ver en el Cuadro 4, hubo un retiro menor debido al agravamiento del asma estadísticamente significativo de sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con propionato de fluticasona, salmeterol, y placebo.

Cuadro 4. Porcentaje de sujetos retirados debido al agravamiento del asma en sujetos tratados previamente con corticoesteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)

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

Los resultados de FEV₁ aparecen el Gráfico 2. Como en este ensayo se aplicó un criterio preestablecido de agravamiento del asma que provocó el retiro de más sujetos del grupo con placebo, también se muestran los resultados finales de FEV₁ (último resultado de FEV₁ disponible). Los sujetos a los que se administró SERETIDE DISKUS 100/50 mostraron mejoras significativamente mayores en FEV₁ (0.51 L, 25%) en comparación con propionato de fluticasona 100 mcg (0.28 L, 15%), salmeterol (0.11 L, 5%), y placebo (0.01 L, 1%). Estas mejoras del FEV₁ con SERETIDE DISKUS se lograron independientemente del tratamiento basal de mantenimiento del asma (corticoesteroides inhalados o salmeterol).

Gráfico 2. Cambio porcentual medio a partir del FEV1 basal en sujetos asmáticos tratados previamente con corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)



El efecto de SERETIDE DISKUS 100/50 en los criterios de valoración del PEF matinal y nocturno se muestra en el Cuadro 5

Cuadro 5. Resultados de flujo espiratorio máximo para sujetos asmáticos tratados previamente con corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)

Variable de eficacia	SERETIDE DISKUS 100/50 (n = 87)	Propionato de fluticasona 100 mcg (n = 85)	Salmeterol 50 mcg (n = 86)	Placebo (n = 77)
PEF am (L/min)				
Basal	393	374	369	382
Cambio con respecto al basal	53	17	-2	-24
PEF pm (L/min)				
Basal	418	390	396	398
Cambio con respecto al basal	35	18	-7	-13

^a Cambio con respecto al basal = cambio desde valor basal hasta el punto final (últimos resultados obtenidos).

Se evaluó el impacto subjetivo del asma en la percepción de la salud que tienen los sujetos por medio de un instrumento llamado "Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma" (AQLQ) (se basa en una escala de 7 puntos en donde 1 = deterioro máximo y 7 = ningún deterioro). Los sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 100/50 tuvieron mejoras clínicamente significativas en calidad general de vida relacionada específicamente con el asma, definida por una diferencia entre grupos de ≥ 0.5 puntos de cambio con respecto a la puntuación inicial del AQLQ (diferencia de 1.25 en puntos del AQLQ en comparación con placebo).

Ensayo 2: Ensayo Clínico con SERETIDE DISKUS 250/50

Este ensayo de 12 semanas, controlado por placebo, realizado en EE.UU. comparó SERETIDE DISKUS 250/50 con sus componentes individuales, propionato de fluticasona 250 mcg y salmeterol 50 mcg, en 349 sujetos asmáticos que usaban corticosteroides inhalados (dosis diarias de beclometasona dipropionato de 462 a 672 mcg; flunisolida acetona de 1100 a 1600 mcg). Las mediciones del FEV₁ basal dieron resultados similares en los diversos tratamientos: SERETIDE DISKUS 250/50, 2.23 L; propionato de fluticasona 250 mcg, 2.12 L; salmeterol, 2.20 L; y placebo, 2.19 L.

Los resultados de eficacia en este ensayo fueron similares a los observados en el Ensayo 1. Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 mostraron mejorías significativamente mayores en FEV₁ (0.48 L, 23%) en comparación con propionato de fluticasona 250 mcg (0.25 L, 13%), salmeterol (0.05 L, 4%), y placebo (disminución de 0.11 L, disminución del 5%). Una cantidad menor estadísticamente significativa de sujetos que recibían SERETIDE DISKUS 250/50 fueron retirados de este ensayo por agravamiento del asma (4%) en comparación con propionato de fluticasona (22%), salmeterol (38%), y placebo (62%). Además, SERETIDE DISKUS 250/50 fue superior a propionato de fluticasona, salmeterol y placebo en mejorías del PEF matinal y nocturno. Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 también tuvieron mejorías clínicamente significativas en calidad general de vida relacionada específicamente con el asma como las descritas en el Ensayo 1 (diferencia de 1.29 puntos AQLQ en comparación con placebo).

Ensayo 3: Ensayo Clínico con SERETIDE DISKUS 500/50

Este ensayo de 28 semanas, realizado fuera de EE.UU., comparó SERETIDE DISKUS 500/50 con propionato de fluticasona 500 mcg solo y en tratamiento concurrente (salmeterol 50 mcg más propionato de fluticasona 500 mcg administrados con inhaladores separados) dos veces diarias en 503 sujetos asmáticos que usaban corticosteroides inhalados (dosis diarias de dipropionato de beclometasona de 1260 a 1680 mcg; budesonida de 1500 a 2000 mcg; flunisolida de 1500 a 2000 mcg; o propionato de fluticasona en aerosol para inhalación de 660 a 880 mcg [de 750 a 1000 mcg de polvo para inhalación]). El principal parámetro de eficacia, el PEF matinal, se registró diariamente durante las primeras 12 semanas del ensayo. El principal objetivo de las semanas 13 a 28 fue la recopilación de datos de seguridad.

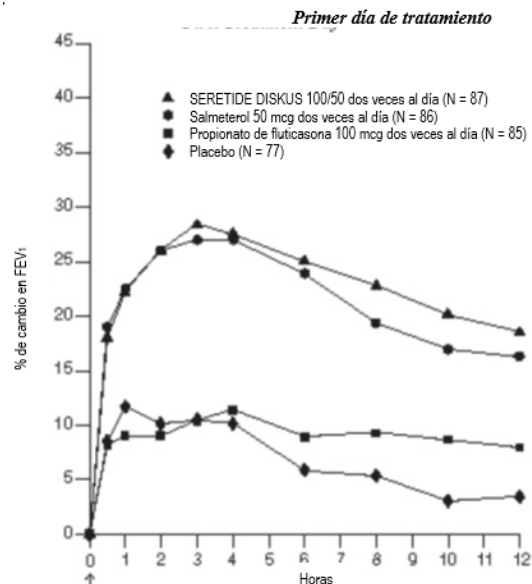
Las mediciones del PEF basal fueron similares con los distintos tratamientos: SERETIDE DISKUS 500/50, 359 L/min; propionato de fluticasona 500 mcg, 351 L/min; y tratamiento concurrente, 345 L/min. El PEF matinal mejoró notablemente con SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con propionato de fluticasona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

Inicio de la Actividad y Progreso en la Mejora del Control del Asma

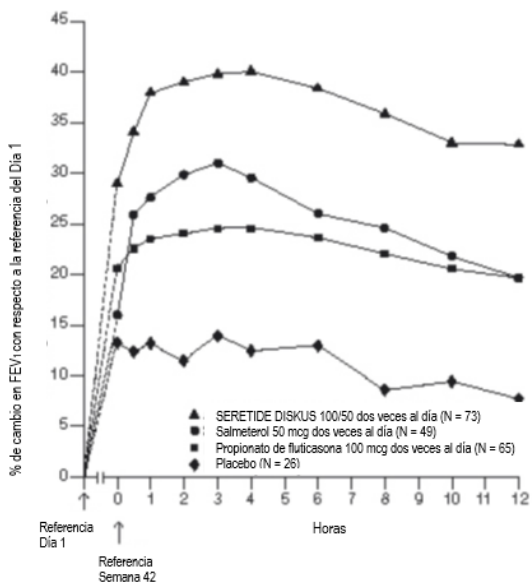
Se evaluó el inicio de la actividad y el progreso en la mejora del control del asma en los 2 ensayos controlados por placebo realizados en EE.UU. Después de la primera dosis, la mediana del tiempo de inicio de una dilatación bronquial de importancia clínica (mejora $\geq 15\%$ en el FEV₁) en la mayoría de los sujetos fue de 30 a 60 minutos. La mejora máxima en el FEV₁ ocurrió generalmente en el término de 3 horas, y la mejora clínicamente significativa se mantuvo durante 12 horas (ver Gráfico 3). Tras la dosis inicial, el FEV₁ de referencia previo a la dosis del Día 1 mejoró notablemente durante la primera semana de tratamiento y siguió mejorando durante las 12 semanas de tratamiento en ambos ensayos. No se observó disminución del efecto broncodilatador de 12 horas con SERETIDE

DISKUS 100/50 (Gráficos 3 y 4) ni con SERETIDE DISKUS 250/50 según la evaluación del FEV₁ realizada luego de 12 semanas de tratamiento.

Gráfico 3 y 4. Cambio porcentual del FEV1 en mediciones seriadas de 12 horas realizadas en sujetos asmáticos tratados previamente con corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)



Último día de tratamiento (semana 12)



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

Sujetos Pediátricos

En un ensayo de 12 semanas realizado en EE.UU. se comparó SERETIDE DISKUS 100/50 dos veces al día con propionato de fluticasona en polvo para inhalación 100 mcg dos veces al día en 203 niños asmáticos de 4 a 11 años. Al incorporarse al estudio los niños recibían un tratamiento sintomático con dosis bajas de corticosteroides inhalados (dipropionato de beclometasona, de 252 a 336 mcg/día; budesonida, de 200 a 400 mcg/día; flunisolida, 1000 mcg/día; acetónido de triamcinolona, de 600 a 1000 mcg/día; o propionato de fluticasona, de 88 a 250 mcg/día). El objetivo principal de este ensayo fue determinar la seguridad de SERETIDE DISKUS 100/50 en comparación con propionato de fluticasona en polvo para inhalación 100 mcg en este grupo de edad; no obstante, el ensayo también comprendía, como objetivo secundario, mediciones de la actividad pulmonar. Se practicaron mediciones del FEV₁ predosis al inicio del ensayo y al final (último resultado disponible del FEV₁) en niños de 6 a 11 años. En los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 100/50, el FEV₁ aumentó de 1.70 L al inicio (n = 79) del ensayo hasta 1.88 L al final de éste (n = 69), en comparación con un incremento desde 1.65 L al inicio (n = 83) hasta 1.77 L al final (n = 75) en sujetos que recibieron propionato de fluticasona 100 mcg.

Los resultados de este ensayo, así como la extrapolación de los datos de eficacia de sujetos de 12 y más años, respaldan la conclusión general de que SERETIDE DISKUS 100/50 es eficaz para el tratamiento del asma de sujetos de 4 a 11 años.

10.2 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

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

Actividad pulmonar: Dos de los 3 ensayos clínicos diseñados principalmente para evaluar la eficacia de SERETIDE DISKUS en la actividad pulmonar se realizaron en 1414 sujetos con EPOC asociada a bronquitis crónica. En estos 2 ensayos todos los sujetos tenían un historial de tos productora de esputo que no era atribuible a ninguna otra enfermedad, casi todos los días durante al menos 3 meses del año durante al menos 2 años. Los ensayos fueron aleatorizados, con doble anonimato, grupos paralelos, y tratamiento de 24 semanas de duración. Uno de los ensayos evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 250/50 en comparación con sus componentes propionato de fluticasona 250 mcg y salmeterol 50 mcg y con placebo, y el otro ensayo evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con sus componentes propionato de fluticasona 500 mcg y salmeterol 50 mcg y con placebo. En los tratamientos del ensayo se usaron polvos para inhalación administrados mediante el inhalador DISKUS en 1 inhalación dos veces al día. Se discontinuaron los tratamientos de mantenimiento de la EPOC, excepto la teofilina. Los sujetos tuvieron un FEV₁ medio previo al broncodilatador de 41% y una reversibilidad de 20% al incorporarse al ensayo. El porcentaje de reversibilidad se calculó como 100 veces (FEV₁ posterior a albuterol menos FEV₁ previo al albuterol) / FEV₁ previo al albuterol.

Las mejoras de la actividad pulmonar (definida por el FEV₁ previo a la dosis y el FEV₁ posterior a la dosis) fueron significativamente mayores con SERETIDE DISKUS que con propionato de fluticasona, salmeterol, o placebo. La mejoría de la actividad pulmonar con SERETIDE DISKUS 500/50 fue similar a la que se observó con SERETIDE DISKUS 250/50.

Los Gráficos 5 y 6 muestran los resultados de FEV₁ predosis y 2 horas postdosis, respectivamente, del ensayo con SERETIDE DISKUS 250/50. Para dar cuenta de los retrocesos de sujetos durante el ensayo, se evaluó el FEV₁ final (último FEV₁ evaluable). Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en el FEV₁ predosis al final (165 mL, 17%) en comparación con salmeterol 50 mcg (91 mL, 9%) y placebo (1 mL, 1%), lo que demuestra la contribución del propionato de fluticasona a mejorar la actividad pulmonar con SERETIDE DISKUS (Gráfico 5). Los sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en FEV₁ postdosis al final (281 mL, 27%) en comparación con propionato de fluticasona 250 mcg (147 mL, 14%) y placebo (58 mL, 6%), lo que demuestra la contribución del salmeterol a mejorar la actividad pulmonar con SERETIDE DISKUS (Gráfico 6).

Gráfico 5. FEV₁ predosis: Cambio porcentual medio a partir del basal en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

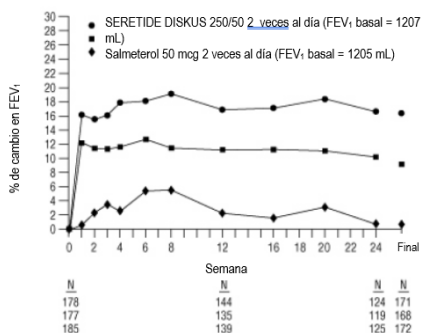
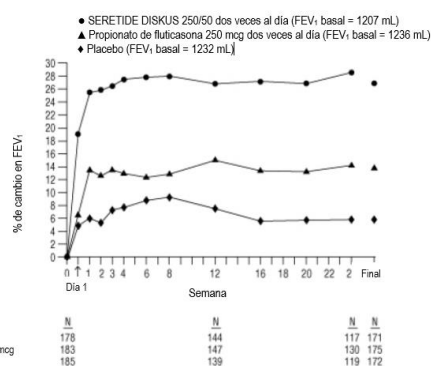


Gráfico 6. FEV₁ dos horas postdosis: Porcentajes de cambio medios en el tiempo a partir del basal en sujetos con obstrucción pulmonar obstructiva crónica



El tercer ensayo, de 1 año de duración, evaluó SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg y placebo en 1465 sujetos. Los sujetos tenían un historial establecido de EPOC y exacerbaciones, un FEV₁ < 70% del previsto antes del broncodilatador al momento de la incorporación al ensayo, y reversibilidad del 8.3%. El criterio principal de valoración fue la comparación del FEV₁ antes del broncodilatador en los grupos que recibían SERETIDE DISKUS 500/50 o placebo. Los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50 tuvieron mayores mejoras en FEV₁ (113 mL, 10%) que con propionato de fluticasona 500 mcg (7 mL, 2%), salmeterol (15 mL, 2%), y placebo (-60 mL, -3%).

Exacerbaciones

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

Las exacerbaciones también fueron evaluadas como un resultado secundario en los ensayos de 1 y 3 años con SERETIDE DISKUS 500/50. En estos 2 ensayos no se definió sintomáticamente la exacerbación. Éstas fueron definidas por su gravedad: si requerían tratamiento con antibióticos o corticosteroides (moderadamente graves) o si requerían hospitalización (graves).

Los 2 ensayos de exacerbaciones con SERETIDE DISKUS 250/50 fueron idénticos y diseñados para evaluar el efecto de SERETIDE DISKUS 250/50 y salmeterol 50 mcg administrados dos veces al día en las exacerbaciones de la EPOC durante un período de 12 meses. Un total de 1579 sujetos tenía historial establecido de EPOC (pero ningún otro trastorno respiratorio importante). Los sujetos tuvieron un FEV₁ previo al broncodilatador de 33% del previsto, una reversibilidad media inicial de 23%, y un historial de ≥ 1 exacerbaciones de la EPOC el año anterior que fueron de moderadas a graves. Se trató a todos los sujetos con SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces al día durante un período de preinclusión de 4 semanas antes de que fueran asignados al tratamiento del ensayo con SERETIDE DISKUS 250/50 o salmeterol 50 mcg dos veces al día. En ambos ensayos el tratamiento con SERETIDE DISKUS 250/50 tuvo como resultado una menor ocurrencia de exacerbaciones de la EPOC moderadas/graves que con salmeterol (reducción del 30.5% [IC 95%: 17.0, 41.8], $P < 0.001$) en el primer ensayo y (reducción del 34.3% [IC 95%: 18.6, 47.0], $P < 0.001$) en el segundo ensayo. En ambos ensayos las variables secundarias de evaluación, entre las que se hallaban la actividad pulmonar y la puntuación de los síntomas, mejoraron más en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS 250/50 que en los tratados con salmeterol 50 mcg.

Las exacerbaciones fueron evaluadas en ensayos de 1 y 3 años con SERETIDE DISKUS 500/50 como uno de los criterios secundarios de valoración de la eficacia. En el ensayo de 1 año el grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 tuvo una incidencia significativamente menor de exacerbaciones moderadas y graves en comparación con placebo (reducción del 25.4% en comparación con placebo [IC 95%: 13.5, 35.7]) pero no cuando la comparación se hizo con sus componentes (reducción del 7.5% en comparación con el propionato de fluticasona [IC 95%: -7.3, 20.3] y reducción del 7% en comparación con salmeterol [IC 95%: -8.0, 19.9]). En el ensayo de 3 años el grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 tuvo una incidencia significativamente menor de exacerbaciones moderadas y graves en comparación con cada uno de los demás grupos de tratamiento (reducción del 25.1% en comparación con placebo [IC 95%: 18.6, 31.1], reducción del 9.0% en comparación con propionato de fluticasona [IC 95%: 1.2, 16.2], y reducción del 12.2% en comparación con salmeterol [IC 95%: 4.6, 19.2]).

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

Supervivencia

Un ensayo multicéntrico internacional de 3 años evaluó la eficacia de SERETIDE DISKUS 500/50 en comparación con propionato de fluticasona 500 mcg, salmeterol 50 mcg y placebo en la supervivencia de 6112 sujetos con EPOC. Durante el ensayo se permitió a los sujetos seguir su tratamiento usual contra la EPOC con excepción de otros corticosteroides inhalados y broncodilatadores de efecto prolongado. Los sujetos tenían de 40 a 80 años y un historial establecido de EPOC, un FEV₁ prebroncodilatador < 60% del previsto y < 10% de la reversibilidad prevista. A todo sujeto que fue retirado por cualquier motivo del tratamiento con doble anonimato se le dio seguimiento durante el período completo de 3 años del ensayo para determinar la supervivencia. El criterio de valoración principal fue la muerte por cualquier causa. La supervivencia con SERETIDE DISKUS 500/50 no mejoró significativamente en comparación con placebo o con los componentes individuales (tasa de mortalidad por cualquier causa con SERETIDE DISKUS 12.6% frente a 15.2% con placebo). Las tasas de mortalidad por cualquier causa fueron de 13.5% y 16.0% en los grupos tratados con salmeterol 50 mcg y propionato de fluticasona 500 mcg, respectivamente. Los criterios secundarios de valoración, entre ellos la actividad pulmonar (FEV₁ postbroncodilatador), mejoraron con SERETIDE DISKUS 500/50, salmeterol y propionato de fluticasona 500/50 en comparación con placebo.

10.3 Experiencia de Postcomercialización

Además de las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos, e independientemente de la indicación, durante el período posterior a la aprobación se han señalado las siguientes reacciones adversas a las formulaciones de ADVAIR, propionato de fluticasona, o salmeterol. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no siempre se puede calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Estos eventos han sido escogidos debido a la gravedad y frecuencia de los informes, o a la conexión causal con SERETIDE DISKUS, propionato de fluticasona o salmeterol, o a una combinación de estos factores.

Trastornos Cardíacos

- Arritmias (incluso fibrilación atrial, extrasístoles, taquicardia supraventricular), taquicardia ventricular.

Trastornos Endocrinos

- Síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, disminución de la velocidad en el crecimiento de niños/adolescentes, hipercorticismos.

Trastornos Oculares

- Glaucoma.

Trastornos Gastrointestinales

- Dolor abdominal, dispepsia, xerostomía.

Trastornos del Sistema Inmunológico

- Reacción de hipersensibilidad inmediata o retardada (incluso una muy rara reacción anafiláctica). Reacción anafiláctica muy rara en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche.

Infecciones e Infestaciones

- Candidiasis esofágica.

Trastornos Metabólicos y de la Nutrición

Hiperglucemia, aumento de peso.

Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo Y óseos

- Artralgia, calambres, miositis, osteoporosis.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Parestesia, inquietud.

Trastornos Siquiátricos

- Agitación, agresividad, depresión. Se han reportado muy raramente, y principalmente en niños, cambios de comportamiento, entre ellos hiperactividad e irritabilidad.

Trastornos del Aparato Reproductor y de la Mama

- Dismenorrea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

- Opresión en el pecho, disnea, edema facial y bucofaringeo, broncoespasmo inmediato, broncoespasmo paradójico, traqueítis, hinchazón en forma de estridor o asfixia.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos

- Equimosis, fotodermatitis.

Trastornos Vasculares

- Palidez.

11 Sobredosis

No existen datos de sobredosis humana para SERETIDE DISKUS.

SERETIDE DISKUS contiene propionato de fluticasona y salmeterol; por lo tanto, los riesgos asociados con la sobredosis de los componentes individuales que son descritos a continuación son aplicables a SERETIDE DISKUS. El tratamiento de la sobredosis consiste en la discontinuación de SERETIDE DISKUS y el inicio de un tratamiento sintomático adecuado o tratamiento de apoyo. Se puede considerar el uso prudente de un bloqueador del receptor cardiosselectivo β , teniendo en cuenta que tal medicación puede producir broncoespasmo. En casos de sobredosis se recomienda el monitoreo cardíaco.

11.1 Propionato de Fluticasona

La sobredosis crónica de propionato de fluticasona puede producir signos/síntomas de hipercorticismismo [ver *Advertencias y Precauciones (7.7)*]. La inhalación por parte de voluntarios sanos de una sola dosis de 4000 mcg de propionato de fluticasona en polvo para inhalación o la inhalación de dosis únicas de 1760 o 3520 mcg de propionato de fluticasona en aerosol CFC fueron bien toleradas. El propionato de fluticasona suministrado en aerosol inhalado en dosis de 1320 mcg dos veces al día durante un período de 7 a 15 días a voluntarios sanos también fue bien tolerado. La repetición de dosis de hasta 80 mg por vía oral durante 10 días suministrada a voluntarios sanos y la repetición de dosis por vía oral de hasta 20 mg diarios durante 42 días suministrada a pacientes sanos fueron bien toleradas. Las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada, y las incidencias fueron semejantes en los grupos de tratamiento activo y de placebo.

11.2 Salmeterol

Los signos y síntomas previstos para la sobredosis de salmeterol son los mismos de la excesiva estimulación adrenérgica β (ej., convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia de hasta 200 pulsaciones/minuto, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, calambres musculares, boca seca, palpitación, náusea, mareo, fatiga, malestar, insomnio, hiperglucemia, hipopotasemia, acidosis metabólica). La sobredosis con salmeterol puede llevar a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, la cual puede producir arritmias ventriculares.

Como sucede con todos los medicamentos simpaticomiméticos inhalados, el paro cardíaco y aún la muerte pueden estar asociados a una sobredosis de salmeterol.

12 Farmacología Clínica

12.1 Farmacodinámica

SERETIDE DISKUS

Sujetos Sanos

Efectos Cardiovasculares

Como los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol normalmente no se observan con dosis terapéuticas, se usaron dosis más altas para producir efectos mensurables. Se realizaron cuatro (4) ensayos con sujetos adultos sanos: (1) un ensayo cruzado con dosis única de 2 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona en polvo 500 mcg y salmeterol en polvo 50 mcg administrados en forma concurrente, o propionato de fluticasona en polvo 500 mcg administrado solo; (2) un ensayo de dosis acumulada usando de 50 a 400 mcg de salmeterol en polvo administrado solo o como SERETIDE DISKUS 500/50; (3) un ensayo de repetición de dosis durante 11 días con 2 inhalaciones dos veces al día de SERETIDE DISKUS 250/50, propionato de fluticasona en polvo 250 mcg, o salmeterol en polvo 50 mcg; y (4) un ensayo de dosis única con 5 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 100/50, propionato de fluticasona en polvo 100 mcg solo, o placebo. En estos ensayos no se observaron diferencias significativas en los efectos farmacodinámicos del salmeterol (pulso, presión arterial, intervalo QTc, y glucosa) independientemente de si el salmeterol se suministraba como SERETIDE DISKUS, en forma concurrente con propionato de fluticasona en inhaladores separados, o como salmeterol solo. Los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol no fueron alterados por la presencia de propionato de fluticasona en SERETIDE DISKUS. En estos ensayos también se evaluó el posible efecto del salmeterol en los efectos que ejerce el propionato de fluticasona en el eje HPA.

Efectos en el eje Hipotalámico-Pituitario

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

Sujetos Asmáticos

Sujetos Adultos y Adolescentes

Efectos Cardiovasculares

En los ensayos clínicos con SERETIDE DISKUS en sujetos asmáticos adultos y adolescente con edades de 12 años en adelante no se observaron diferencias significativas en los efectos farmacodinámicos sistémicos del salmeterol (pulso, presión arterial, intervalo QTc, potasio y glucosa), independientemente de si el salmeterol se administraba solo o como SERETIDE DISKUS. En 72 pacientes asmáticos adultos y adolescentes a los que se administró SERETIDE DISKUS 100/50 o SERETIDE DISKUS 250/50 se realizó un monitoreo electrocardiográfico de 24 horas luego de la primera dosis y luego de 12 semanas de tratamiento, y no se notaron disrritmias clínicamente significativas.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario

En un ensayo de 28 semanas con adultos y adolescentes asmáticos se comparó SERETIDE DISKUS 500/50 dos veces al día con el uso concurrente de salmeterol en polvo 50 mcg más propionato de fluticasona en polvo 500 mcg suministrado por inhaladores separados o propionato de fluticasona en polvo 500 mcg solo. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en el AUC de cortisol sérico al cabo de 12 semanas de suministro ni en la excreción urinaria de cortisol en 24 horas al cabo de 12 y 28 semanas.

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

En un ensayo cruzado de 3 vías de repetición de dosis se administró 1 inhalación dos veces diarias de SERETIDE DISKUS 100/50, FLOVENT® DISKUS® 100 mcg (propionato de fluticasona en polvo para inhalación, 100 mcg), o placebo a 20 sujetos asmáticos adultos y adolescentes. Al cabo de 28 días de tratamiento la media geométrica del AUC de cortisol sérico durante 12 horas no mostró diferencias significativas entre SERETIDE DISKUS y FLOVENT DISKUS ni entre el tratamiento activo y el placebo.

Sujetos Pediátricos

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario

En un ensayo de 12 semanas en sujetos asmáticos de 4 a 11 años que recibían corticosteroides inhalados al inicio del ensayo, se comparó SERETIDE DISKUS 100/50 dos veces diarias con propionato de fluticasona en polvo para inhalación 100 mcg administrado dos veces diarias por medio del DISKUS. Los valores para excreción urinaria de cortisol en 24 horas al inicio del ensayo y luego de 12 semanas de tratamiento fueron semejantes entre cada grupo de tratamiento. Luego de 12 semanas, la excreción urinaria de cortisol durante 24 horas también fue semejante entre los 2 grupos.

Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Efectos Cardiovasculares

En ensayos clínicos con SERETIDE DISKUS en sujetos con EPOC no se observaron diferencias significativas en pulso, presión arterial, potasio y glucosa entre SERETIDE DISKUS, los componentes individuales de SERETIDE DISKUS y placebo. En un ensayo de SERETIDE DISKUS 250/50, 8 sujetos (2 [1.1%] en el grupo al que se administró SERETIDE DISKUS 250/50, 1 [0.5%] en el grupo que recibió propionato de fluticasona 250 mcg, 3 [1.7%] en el de salmeterol, y 2 [1.1%] en el de placebo) tuvieron intervalos QTc > 470 mseg al menos una vez durante el período de tratamiento. Cinco de estos 8 sujetos tuvieron un intervalo QTc prolongado al inicio del ensayo.

En un ensayo de 24 semanas, se hizo un monitoreo electrocardiográfico continuo a 130 sujetos con EPOC antes de la primera dosis y luego de 4 semanas de un tratamiento dos veces al día con SERETIDE DISKUS 500/50, propionato de fluticasona en polvo 500 mcg, salmeterol en polvo 50 mcg, o placebo. No se observaron diferencias significativas en arritmias ventriculares o supraventriculares o ritmo cardíaco entre los grupos tratados con SERETIDE DISKUS 500/50, los componentes individuales, o el placebo. Un sujeto del grupo de propionato de fluticasona experimentó fibrilación auricular/aleteo auricular, y 1 sujeto del grupo que recibió SERETIDE DISKUS 500/50 experimentó bloqueo cardíaco. Hubo 3 casos de taquicardia ventricular no sostenida (1 en cada grupo de tratamiento con placebo, salmeterol, y propionato de fluticasona 500 mcg).

En ensayos clínicos de 24 horas con pacientes de EPOC la incidencia clínicamente significativa de ECG anómalas (isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular, trastornos de la conductividad, arritmias) fue menor en sujetos que recibieron salmeterol (1%, 9 de 688 sujetos a los que se administró salmeterol 50 mcg o SERETIDE DISKUS) en comparación con los que recibieron placebo (3%, 10 de 370 sujetos).

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

Efectos en el eje Hipotalámico-Pituitario

Se realizaron pruebas de estimulación breve con cosintropina el Día 1 y al final del estudio en 101 sujetos con EPOC que recibieron dos dosis diarias de SERETIDE DISKUS 250/50, propionato de fluticasona en polvo 50 mcg, o placebo. En la mayoría de los sujetos la capacidad de incrementar la producción de cortisol en respuesta al estrés, evaluada mediante estimulación breve con cosintropina, se mantuvo intacta con SERETIDE DISKUS 250/50. Un sujeto (3%) de los que recibieron SERETIDE DISKUS 250/50 mostró una respuesta anómala de respuesta estimulada con cortisol (cortisol máximo < 14.5 mcg/dL medido con cromatografía líquida de alto rendimiento) después de la dosis, en comparación con 2 sujetos (9%) de los que recibieron propionato de fluticasona 250 mcg, 2 sujetos (7%) de los que recibieron salmeterol 50 mcg, y 1 sujeto (4%) de los que recibieron placebo luego de 24 semanas de tratamiento o discontinuación temprana del ensayo.

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

Otros productos con Propionato de Fluticasona

Sujetos asmáticos

Efectos en el eje Hipotalámico-Pituitario

En ensayos clínicos con propionato de fluticasona en polvo para inhalación en dosis hasta de 250 mcg dos veces diarias, las pruebas breves de cosintropina ocasionalmente mostraron resultados anómalos (cortisol sérico máximo < 18 mcg/dL, medido por radioinmunoanálisis) tanto en sujetos que recibían propionato de fluticasona como en los que recibían placebo. La incidencia de resultados anómalos con 500 mcg dos veces diarias fue mayor que con placebo. En un ensayo de 2 años realizado con el dispositivo de inhalación DISKHALER® en 64 sujetos con asma leve y persistente (FEV₁ media 91% de la prevista) aleatorizados para recibir propionato de fluticasona 500 mcg dos veces diarias o placebo, ninguno de los sujetos que recibieron propionato de fluticasona tuvo una respuesta anómala a la infusión de 6 horas de cosintropina (cortisol sérico máximo < 18 mcg/dL). Con un límite máximo de cortisol de < 35 mcg/dL, 1 sujeto que recibía propionato de fluticasona (4%) tuvo una respuesta anómala al cumplirse 1 año; en las pruebas subsiguientes a los 18 meses y los 2 años las respuestas fueron normales. Otro sujeto que recibía propionato de fluticasona (5%) tuvo una respuesta anómala a los 2 años. Ningún sujeto con placebo tuvo respuestas anómalas al año o a los 2 años.

Sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Efectos en el eje Hipotalámico-Pituitario

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

Otros Productos con Xinafoato de Salmeterol

Sujetos Asmáticos

Efectos Cardiovasculares

El salmeterol inhalado, al igual que otros medicamentos agonistas de los adrenérgicos β , puede producir efectos cardiovasculares relacionados con la dosis y efectos en la glucosa o el potasio según [ver *Advertencias y Precauciones (7.12, 7.18)*]. Los efectos cardiovasculares (ritmo cardíaco, presión arterial) asociados a la inhalación del aerosol de salmeterol se presentan con frecuencia similar, y son de tipo y gravedad similares a los observados tras la administración de albuterol.

Los efectos del aumento de las dosis inhaladas de salmeterol y de las dosis normales inhaladas de albuterol fueron estudiados en voluntarios y en sujetos asmáticos. Las dosis de salmeterol de hasta 84 mcg administradas por

inhalación de aerosol produjeron incrementos del ritmo cardíaco de 3 a 36 latidos/min, parecido a lo que sucede con dosis de albuterol de 180 mcg por inhalación de aerosol (4 a 10 latidos/min). Los adultos y adolescentes que recibieron dosis de 50 mcg de salmeterol en polvo para inhalación (N = 60) fueron sometidos a monitoreo electrocardiográfico continuo durante dos períodos de 12 horas luego de la primera dosis y al cabo de 1 mes de tratamiento, y no se observaron disrritmias clínicamente significativas.

Uso concomitante de SERETIDE DISKUS con otros Medicamentos Respiratorios

Agonistas beta₂ de Efecto Inmediato

En ensayos clínicos con sujetos asmáticos, la media diaria de albuterol requerida por 166 pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que usaban SERETIDE DISKUS fue de 1.3 inhalaciones/día aproximadamente y varió de 0 a 9 inhalaciones/día. El cinco por ciento (5%) de los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS en estos ensayos realizó un promedio de 6 o más inhalaciones diarias durante los ensayos de 12 semanas. No se observó aumento en la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares entre los sujetos que realizaron en promedio 6 o más inhalaciones diarias.

En un ensayo clínico en sujetos con EPOC la media diaria requerida de albuterol para los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS 250/50 fue de 4.1 inhalaciones/día. Veintiséis por ciento (26%) de los sujetos que usaban SERETIDE DISKUS 250/50 realizaron un promedio de 6 o más inhalaciones diarias de albuterol en el transcurso del ensayo de 24 semanas. No se observó aumento en la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares entre los sujetos que realizaron en promedio 6 o más inhalaciones diarias.

Metilxantinas

El uso concurrente de metilxantinas administradas por vía intravenosa u oral (ej., aminofilina, teofilina) por sujetos adultos y adolescentes de 12 años en adelante que recibían SERETIDE DISKUS no ha sido evaluado por completo. En ensayos clínicos con sujetos asmáticos, los 39 sujetos recibieron SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50, O SERETIDE DISKUS 500/50 dos veces al día de manera concurrente con un producto de teofilina tuvieron una tasa de eventos adversos similar a las de 304 sujetos que recibieron SERETIDE DISKUS sin teofilina. Se observaron resultados semejantes en sujetos que recibieron salmeterol 50 mcg más propionato de fluticasona 500 mcg dos veces al día de manera concurrente con un producto de teofilina (n = 39) o sin teofilina (n = 132).

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

Propionato de Fluticasona en Aerosol Nasal

En ensayos clínicos con adultos y adolescentes que recibían SERETIDE DISKUS no se notó diferencia en cuanto a perfil de eventos adversos o efectos en el eje HPA entre sujetos que tomaban FLONASE® (propionato de fluticasona) Aerosol Nasal 50 mcg de manera concurrente (n = 46) y los sujetos que no lo tomaron (n = 130).

12.2 Mecanismo de Acción

SERETIDE DISKUS

SERETIDE DISKUS contiene propionato de fluticasona y salmeterol. Los mecanismos de acción que se describen más adelante para cada componente son aplicables a SERETIDE DISKUS. Estos fármacos representan a 2 clases distintas de medicinas (un corticoesteroide sintético y un LABA) que tienen efectos diferentes en los índices clínicos, fisiológicos e inflamatorios.

Propionato de Fluticasona

El propionato de fluticasona es un corticoesteroide trifluorinado sintético con actividad antiinflamatoria. Se ha comprobado in vitro que el propionato de fluticasona muestra una afinidad por el receptor glucocorticoide humano que es 18 veces la de la dexametasona, casi dos veces la del beclometasona-17-monopropionato (BMP), el metabolito activo del dipropionato de beclometasona, y más de 3 veces la de la budesonida. Los datos del ensayo vasoconstrictor de McKenzie en humanos son consistentes con estos resultados.

La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma. Se ha comprobado que los corticoesteroides poseen una amplia gama de actividad en múltiples tipos de células (ej., mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) involucrados en la inflamación. Estas actividades antiinflamatorias de los corticoesteroides contribuyen a su eficacia contra el asma.

La inflamación también es un componente en la patogénesis de la EPOC. Sin embargo, en contraste con el asma, las células inflamatorias predominantes en la EPOC abarcan neutrófilos, linfocitos T CD8+ y macrófagos. Los efectos de los corticoesteroides en el tratamiento de la EPOC no están bien definidos y el tratamiento de la EPOC con corticoesteroides inhalados y propionato de fluticasona aparte de SERETIDE DISKUS no está indicado.

Xinafoato de Salmeterol

El salmeterol es un LABA selectivo. Los estudios in vitro indican que el salmeterol es por lo menos 50 veces más selectivo de los receptores adrenérgicos beta₂ que el albuterol. Aunque los receptores adrenérgicos beta₂ son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores adrenérgicos beta₁ son los receptores predominantes en el corazón, también hay receptores adrenérgicos beta₂ en el corazón humano que abarcan del 10% al 50% del total de adrenoreceptores β. La función específica de estos receptores aún no ha sido establecida, pero su presencia plantea la posibilidad de que hasta los agonistas beta₂ selectivos tengan efectos cardíacos.

Los efectos farmacológicos de los medicamentos agonistas de los receptores adrenérgicos beta₂, entre ellos el salmeterol, se pueden atribuir al menos en parte a la estimulación de la ciclasa adenil intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato cíclico-3',5'-adenosina (AMP cíclico). El incremento en las concentraciones del AMP cíclico produce el relajamiento del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

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

12.3 Farmacocinética

Absorción

Propionato de Fluticasona

Sujetos Sanos

El propionato de fluticasona actúa localmente en el pulmón; en consecuencia, las concentraciones plasmáticas no predicen el efecto terapéutico. Los ensayos que utilizan dosis por vía oral del medicamento marcado o sin marcar han demostrado que la biodisponibilidad sistémica por vía oral es insignificante (< 1%), debido principalmente a la absorción incompleta y al metabolismo presistémico en el intestino y el hígado. Por el contrario, la mayor parte del propionato de fluticasona enviado al pulmón se absorbe sistémicamente.

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

En 15 sujetos sanos la exposición sistémica al propionato de fluticasona con 4 inhalaciones de ADVAIR® HFA 230/21 (propionato de fluticasona 230 mcg y salmeterol 21 mcg) Aerosol para Inhalación (920/84 mcg) y 2 inhalaciones de SERETIDE DISKUS 500/50 (1000/100 mcg) fue semejante entre los 2 inhaladores (esto es, 799 frente a 832 pg•h/mL, respectivamente), pero aproximadamente la mitad de la exposición sistémica debida a 4 inhalaciones de propionato de fluticasona en aerosol propulsado por CFC 220 mcg (880 mcg, AUC = 1543 pg•h/mL). Se observaron resultados parecidos en las concentraciones plasmáticas máximas de propionato de fluticasona (186 y 182 pg/mL debidas a ADVAIR HFA y SERETIDE DISKUS, respectivamente, y 307 pg/mL del propionato de fluticasona en aerosol para inhalación propulsado por CFC). La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona luego de la administración de ADVAIR HFA y SERETIDE DISKUS fue del 5.3% y 5.5%, respectivamente.

Sujetos con Asma y EPOC

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

Se obtuvieron perfiles farmacológicos completos de 9 mujeres y 16 hombres asmáticos a los que se administraron 500 mcg de propionato de fluticasona en polvo para inhalación dos veces diarias usando el inhalador DISKUS y de 14 mujeres y 43 hombres con EPOC a los que se administraron 250 o 500 mcg dos veces diarias. En conjunto no se observaron diferencias en la farmacocinética del propionato de fluticasona.

Las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio en sujetos con EPOC fueron en promedio de 53 pg/mL (intervalo: de 19.3 a 159.3 pg/mL) luego de tratamiento con 250 mcg dos veces diarias (n = 30) y de 84 pg/ml (intervalo: de 24.3 a 197.1 pg/mL) luego de tratamiento con 500 mcg dos veces diarias (n = 27) por medio del inhalador DISKUS de propionato de fluticasona. En otro ensayo en sujetos con EPOC, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio fueron en promedio de 115 pg/mL (intervalo: de 52.6 a 366.0 pg/mL) luego de tratamiento con 500 mcg dos veces diarias mediante el inhalador DISKUS de propionato de fluticasona (n = 15) y de 105 pg/mL (intervalo: de 22.5 a 299.0 pg/mL) mediante SERETIDE DISKUS (n = 24).

Xinafoato de Salmeterol

Sujetos Sanos

El xinafoato de salmeterol, una sal iónica, se disocia en solución de manera que las fracciones de salmeterol y 1-hidroxi-2-ácido naftoico (xinafoato) se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan de manera independiente. El salmeterol actúa localmente en el pulmón; por consiguiente, las concentraciones plasmáticas no predicen el efecto terapéutico.

Luego de la administración de SERETIDE DISKUS a sujetos adultos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas fueron alcanzadas en alrededor de 5 minutos.

En 15 sujetos sanos que recibieron ADVAIR HFA 320/21 Aerosol para Inhalación (920/84 mcg) y SERETIDE DISKUS 500/50 (1000/100 mcg) la exposición sistémica al salmeterol fue más elevada (317 frente a 169 pg•h/mL) y las concentraciones máximas de salmeterol más bajas (196 frente a 223 pg/mL) luego de la administración de ADVAIR HFA en comparación con SERETIDE DISKUS, aunque los resultados farmacodinámicos fueron comparables.

Sujetos Asmáticos

Debido a lo reducido de la dosis terapéutica, las concentraciones sistémicas de salmeterol son bajas o indetectables luego de la inhalación de las dosis recomendadas (50 mcg de salmeterol en polvo para inhalación dos veces al día). Luego de la administración crónica de una dosis inhalada de 50 mcg de salmeterol en polvo para inhalación dos veces al día, se detectó salmeterol plasmático en el término de 5 a 45 minutos en 7 sujetos asmáticos; las concentraciones fueron muy bajas, con una concentración máxima media de 167 pg/mL a los 20 minutos y sin acumulación con la repetición de las dosis.

Distribución

Propionato de fluticasona

Luego de la administración intravenosa la fase de distribución, metabolismo y eliminación del propionato de fluticasona fue rápida y consistente con su alta solubilidad lipídica y unión a tejidos. El volumen promedio de distribución fue de 4.2 L/kg.

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

Salmeterol

El porcentaje promedio de salmeterol unido a proteínas plasmáticas humanas es del 96% in vitro dentro del intervalo de concentraciones de 8 a 7722 ng de base de salmeterol por mililitro, concentraciones que son mucho más altas que las obtenidas mediante dosis terapéuticas de salmeterol.

Metabolismo

Propionato de Fluticasona

El aclaramiento total del propionato de fluticasona es alto (en promedio, 1093 mL/min), con un aclaramiento renal menor del 0.02% del total. El único metabolito detectado en la circulación del hombre es el ácido 17β carboxílico derivado del propionato de fluticasona, que se forma a través del CYP3A4. Este metabolito tuvo menos afinidad (aproximadamente 1/2000) por el receptor glucocorticoide de citosol del pulmón humano in vitro que el medicamento original y actividad farmacológica insignificante en los estudios con animales. Otros metabolitos detectados in vitro con cultivos celulares de hepatoma humano no han sido detectados en el hombre.

Salmeterol

La base de salmeterol es ampliamente metabolizada por hidroxilación, con posterior eliminación principalmente en las heces. Ni en heces ni orina se detectaron cantidades significativas de salmeterol inalterado.

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

Eliminación

Propionato de fluticasona

Luego de administración intravenosa el propionato de fluticasona mostró cinéticas poliexponenciales y tuvo una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 7.8 horas. Menos del 5% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral se excretó en la orina en forma de metabolitos, y el resto se excretó en las heces como

medicamento original y metabolitos. Los cálculos de semivida terminal del propionato de fluticasona para ADVAIR HFA, SERETIDE DISKUS y propionato de fluticasona con propelente CFC dieron resultados parecidos y promediaron 5.6 horas.

Salmeterol

En 2 adultos sanos a los que se administró 1 mg de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) radiomarcado por vía oral, aproximadamente el 25% y el 60% del salmeterol radiomarcado se eliminó en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 7 días. La semivida de eliminación terminal fue de 5.5 horas aproximadamente (solamente 1 voluntario). La fracción del xinafoato parece no tener actividad farmacológica. La fracción del xinafoato se une mucho a las proteínas (más del 99%) y tiene una larga semivida de eliminación de 11 días. No se hicieron cálculos de semivida terminal para el salmeterol luego de la administración de SERETIDE DISKUS.

Poblaciones Especiales

Se realizó un análisis de población para la farmacocinética del propionato de fluticasona y el salmeterol con datos provenientes de 9 ensayos clínicos controlados en 350 sujetos asmáticos con edades de 4 a 77 años, a los cuales se administró SERETIDE DISKUS, la combinación de propionato de fluticasona propulsado por HFA y salmeterol en aerosol para inhalación (ADVAIR HFA), propionato de fluticasona en polvo para inhalación (FLOVENT DISKUS), propionato de fluticasona en aerosol para inhalación propulsado por HFA (FLOVENT® HFA), o propionato de fluticasona en aerosol para inhalación propulsado por CCF. Los análisis farmacocinéticos de población para el propionato de fluticasona y el salmeterol no mostraron efectos de importancia clínica debidos a edad, sexo, raza, peso corporal, índice de masa corporal o porcentaje de FEV₁ previsto en el aclaramiento aparente o en el volumen de distribución aparente.

Edad

Cuando el análisis de población para la farmacocinética del propionato de fluticasona se dividió en subgrupos de acuerdo con la concentración del propionato de fluticasona, la formulación y la edad (adolescentes/adultos y niños), hubo algunas diferencias en la exposición al propionato de fluticasona. En adultos y adolescentes se observó una exposición más alta al propionato de fluticasona con SERETIDE DISKUS 100/50 que con FLOVENT DISKUS 100 mcg (cociente 1.52 [IC 95%: 1.08, 2.13]). Sin embargo, en ensayos clínicos de hasta 12 meses de duración que compararon SERETIDE DISKUS 100/50 y FLOVENT DISKUS 100 mcg en adolescentes y adultos, no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con corticosteroides (ej., efectos en el eje HPA). Una exposición parecida se observó con SERETIDE DISKUS 500/50 y FLOVENT DISKUS 500 mcg (cociente 0.83 [IC 95%: 0.65, 1.07]) en adolescentes y adultos.

La exposición sistémica en equilibrio al salmeterol cuando se administra como SERETIDE DISKUS 100/50, SERETIDE DISKUS 250/50, o ADVAIR HFA 115/21 (propionato de fluticasona 115 mcg y salmeterol 21 mcg) Aerosol para Inhalación fue evaluada en 127 sujetos con edades de 4 a 57 años. La media geométrica del AUC fue 325 pg•h/mL (IC 95%: 309, 341) en adolescentes y adultos.

El análisis farmacocinético de población abarcó a 160 sujetos asmáticos de 4 a 11 años a los que se administró SERETIDE DISKUS 100/50 o FLOVENT DISKUS 100 mcg. Se observó una mayor exposición al propionato de fluticasona (AUC) en niños con SERETIDE DISKUS 100/50 que con FLOVENT DISKUS 100 mcg (cociente 1.20 [IC 90%: 1.06, 1.37]). Se observó una mayor exposición al propionato de fluticasona (AUC) con SERETIDE DISKUS 100/50 en niños que en adolescentes y adultos (cociente 1.63 [IC 90%: 1.35, 1.96]). Sin embargo, en ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración que compararon SERETIDE DISKUS 100/50 con FLOVENT DISKUS 100 mcg tanto en adolescentes y adultos como en niños no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con corticosteroides (ej., efectos en el eje HPA).

La exposición al salmeterol fue más alta en niños que en adolescentes y adultos cuando se les administró SERETIDE DISKUS 100/50 (cociente 1.23 [IC 90%: 1.10, 1.38]). Sin embargo, en ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración con SERETIDE DISKUS 100/50 tanto en adolescentes y adultos como en niños, no se observaron diferencias en los efectos sistémicos del tratamiento con agonista beta₂ (ej., efectos cardiovasculares, temblor).

Sexo

El análisis farmacocinético de población abarcó 202 hombres y 148 mujeres asmáticas a los que se administró propionato de fluticasona solo o en combinación con salmeterol y no mostró diferencias para la farmacocinética del propionato de fluticasona.

El análisis de población para farmacocinética abarcó 76 hombres y 51 mujeres asmáticas a los que se administró salmeterol en combinación con propionato de fluticasona y no mostró diferencias para la farmacocinética del salmeterol.

Insuficiencia Hepática y Renal

No se han realizado estudios formales de farmacocinética con SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, como el aclaramiento del propionato de fluticasona y el salmeterol se realiza principalmente por metabolismo hepático, la insuficiencia de la actividad hepática puede provocar la acumulación plasmática del propionato de fluticasona y del salmeterol. Por consiguiente, los pacientes con hepatopatías deben ser cuidadosamente monitoreados.

Interacciones Medicamentosas

En los ensayos de dosis repetidas y únicas no se encontraron evidencias de interacción medicamentosa significativa en la exposición sistémica al compararse propionato de fluticasona y salmeterol administrados solos o en combinación mediante DISKUS. El análisis farmacocinético de población derivado de 9 ensayos clínicos controlados en 350 sujetos asmáticos no mostró efectos significativos en la farmacocinética del propionato de fluticasona o el salmeterol tras la coadministración con agonistas beta₂, corticosteroides, antihistamínicos o teofilinas.

Inhibidores del Citocromo P450 3A4

Ritonavir

Propionato de Fluticasona

El propionato de fluticasona es un sustrato del CYP3A4. De acuerdo con los resultados de un ensayo de interacciones medicamentosas cruzado, con dosis múltiples, realizado en 18 sujetos sanos, no se recomienda la coadministración de propionato de fluticasona y el ritonavir, potente inhibidor de CYP3A4. Se administró aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona (200 mcg una vez al día) con ritonavir (1200 mg dos veces al día). En la mayoría de los sujetos las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona luego de la administración del aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona fueron indetectables (< 10 pg/mL), y cuando las concentraciones fueron detectables las máximas (C_{max}) fueron en promedio 11.9 pg/mL (intervalo: de 10.8 a 14.1 pg/mL) y las AUC_(0-∞) fueron en promedio 8.43 pg•h/mL (intervalo: de 4.2 a 18.8 pg•h/mL). La C_{max} y el AUC_(0-∞) aumentaron a 318 pg/mL (intervalo: de 110 a 648 pg/mL) y 3102.6 pg•h/mL (intervalo: de 1207.1 a 5662.0 pg•h/mL), respectivamente, tras la coadministración de ritonavir con aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona. Este incremento significativo de la exposición al propionato de fluticasona plasmático causó una disminución significativa (86%) en el AUC del cortisol sérico.

Ketoconazol

Propionato de Fluticasona

En un ensayo cruzado controlado por placebo en 8 voluntarios adultos, la coadministración de una dosis única de propionato de fluticasona inhalado por vía oral (1000 mcg) con dosis múltiples de ketoconazol (200 mg) hasta

alcanzar el equilibrio produjo un incremento de la exposición plasmática al propionato de fluticasona, una reducción en el AUC del cortisol plasmático, y no produjo ningún efecto en la excreción urinaria del cortisol.

Salmeterol

En un ensayo cruzado de interacciones medicamentosas, controlado por placebo, en 20 sujetos hombres y mujeres sanos, la coadministración de salmeterol (50 mcg dos veces al día) y ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4 (400 mg una vez al día) durante 7 días produjo un incremento significativo en la exposición al salmeterol plasmático, como lo determina un incremento de 16 veces del AUC (coeficiente con y sin ketoconazol 15.76 [IC 90%: 10.66, 23.31]) debido principalmente al aumento de la biodisponibilidad de la porción ingerida de la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de salmeterol aumentaron 1.4 veces (IC 90%: 1.23, 1.68). Tres de 20 sujetos (15%) fueron retirados de la coadministración de salmeterol y ketoconazol debido a los efectos sistémicos mediados por los agonistas beta (2 con prolongación del QTc y uno con palpitations y taquicardia sinusal). La coadministración de salmeterol y ketoconazol no produjo efectos significativos en el ritmo cardíaco medio, la potasiemia media o la glucemia media. Aunque no se produjo un efecto estadístico en el QTc, la coadministración de salmeterol y ketoconazol estuvo asociada a incrementos más frecuentes en la duración del QTc en comparación con la administración de salmeterol y placebo.

Eritromicina

Propionato de Fluticasona

En un ensayo de interacciones medicamentosas con múltiples dosis, la coadministración por vía oral de propionato de fluticasona (500 mcg dos veces al día) y eritromicina (333 mg 3 veces al día) no afectó la farmacocinética del propionato de fluticasona.

Salmeterol

En un ensayo de repetición de dosis en 13 adultos sanos, la administración concomitante de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) y salmeterol en aerosol para inhalación produjo un incremento del 40% en la C_{max} del salmeterol en equilibrio (cociente con y sin eritromicina 1.4 [IC 90%: 0.96, 2.03], P=0.12), un incremento de 3.6 latidos/min en el ritmo cardíaco ([IC 95%: 0.19, 7.03], p<0.04), un incremento de 5.8 mseg en el intervalo QTc ([IC 95%: - 6.14, 17.77], P=0.34) y ningún cambio en la potasiemia.

13 Uso en Poblaciones Específicas

13.1 Embarazo

Efectos Teratogénicos

Embarazo de categoría C. No existen ensayos adecuados y bien controlados con SERETIDE DISKUS en embarazadas. En animales de laboratorio se ha comprobado que los corticosteroides y los agonistas beta₂ son teratogénicos cuando se administran sistémicamente en dosis relativamente bajas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son de valor predictivo para la respuesta humana, SERETIDE DISKUS deberá usarse durante el embarazo solamente si los posibles beneficios justifican el posible riesgo que representa para el feto. Se debe recomendar a las mujeres consultar con sus médicos en caso de quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con SERETIDE DISKUS.

Propionato de Fluticasona y Salmeterol

En el ensayo de reproducción de ratones, el propionato de fluticasona administrado por vía subcutánea en dosis aproximada de 3/5 partes de la dosis máxima recomendada para inhalación diaria humana (MRHDID) (sobre una base de mg/m² en una dosis subcutánea materna de 150 mcg/kg/día) combinada con salmeterol por vía oral en una dosis aproximada de 410 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² en una dosis por vía oral materna de 10 mg/kg/día) produjo paladar hendido, muerte fetal, mayor pérdida de implantación, y osificación retardada. Estas observaciones son características de los glucocorticoides. No se observó toxicidad en el crecimiento con dosis combinadas de propionato de fluticasona subcutáneo hasta aproximadamente 1/6 de la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis subcutánea materna de 40 mcg/kg/día) y dosis de salmeterol hasta de aproximadamente 55 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna por vía oral de 1.4 mg/kg/día). En ratas, la combinación de propionato de fluticasona subcutáneo en una dosis equivalente a la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna subcutánea de 100 mcg/kg/día) y una dosis de salmeterol de aproximadamente 810 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna por vía oral de 10 mg/kg/día) produjo rebaja del peso fetal, hernia umbilical, osificación retardada y cambios en el hueso occipital. No se observaron tales efectos al combinar propionato de fluticasona subcutáneo con una dosis menor que la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna subcutánea de 30 mcg/kg/día) y una dosis de salmeterol por vía oral de aproximadamente 80 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna por vía oral de 1 mg/kg/día).

Propionato de Fluticasona

Los ratones y ratas que recibieron dosis de propionato de fluticasona inferiores o equivalentes a la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna subcutánea de 45 y 100 mcg/kg/día, respectivamente) mostraron la toxicidad fetal característica de los compuestos corticosteroides potentes, entre ellas retardo en el crecimiento del embrión, hernia umbilical, paladar hendido y retardo en la osificación craneal. No se observó teratogenicidad en ratas con dosis aproximadamente equivalentes a la MRHDID (sobre una base de mg/m² con dosis materna inhalada hasta de 68.7 mg/kg/día).

En conejos se observó reducción del peso fetal y paladar hendido con una dosis de propionato de fluticasona menor que la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna subcutánea de 4 mcg/kg/día). Sin embargo, no se observaron efectos teratogénicos con dosis de propionato de fluticasona de aproximadamente 5 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² con una dosis materna por vía oral de hasta 300 mcg/kg/día). En este estudio no se detectó propionato de fluticasona en plasma, lo cual es consistente con la baja biodisponibilidad establecida luego de la administración por vía oral [ver *Farmacología Clínica* (12.3)].

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

La experiencia con los corticosteroides administrados por vía oral, desde su introducción en dosis farmacológicas en contraposición a dosis fisiológicas, indica que los roedores son más propensos que los humanos a los efectos teratogénicos de los corticosteroides. Además, debido a que durante el embarazo se produce un incremento natural de corticosteroides, la mayoría de las mujeres va a requerir dosis menores de corticosteroides exógenos, y muchas no necesitarán tratamiento con corticosteroides durante su embarazo.

Salmeterol

No se presentaron efectos teratogénicos en ratas con dosis aproximadas de salmeterol de 160 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m² con dosis maternas de hasta 2 mg/kg/día). En conejas holandesas preñadas a las que se administró dosis de salmeterol de aproximadamente 50 veces la MRHDID (basándose en la AUC con dosis maternas por vía oral de 1 mg/kg/día y mayores) se observaron efectos fetales tóxicos que son característicos de la estimulación de los receptores adrenérgicos β. Entre ellos se encuentran la apertura precoz de los párpados, paladar hendido, fusión esternal, flexuras de extremidades y patas, y osificación tardía de los huesos craneales frontales. Tales efectos no se registraron con una dosis de salmeterol de aproximadamente 20 veces la MRHDID (sobre base AUC con dosis materna por vía oral de 0.6 mg/kg/día).

Los conejos blancos de Nueva Zelanda fueron menos sensibles pues solamente se observó osificación tardía de los huesos craneales frontales con una dosis aproximada de salmeterol de 1600 veces la MRHDID,

basándose en mg/m² con una dosis materna por vía oral de 10 mg/kg/día. El xinafoato de salmeterol atravesó la placenta de ratones y ratas luego de administración por vía oral.

Efectos no Teratogénicos

En niños nacidos de madres que reciben corticoesteroides durante el embarazo se puede producir hipoadrenalismo. Estos niños deben ser cuidadosamente monitoreados.

13.2 Parto

No existen ensayos bien controlados que hayan estudiado los efectos de SERETIDE DISKUS en el parto prematuro o en el parto a término. Debido a la posibilidad de interferencia de los agonistas β en la contractilidad uterina, el uso de SERETIDE DISKUS debe restringirse a las pacientes en las que las ventajas superan claramente los riesgos.

13.3 Madres Lactantes

Las concentraciones plasmáticas de salmeterol, uno de los componentes de SERETIDE DISKUS, luego de la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas. En las ratas el xinafoato de salmeterol se excreta en la leche. No hay datos de ensayos controlados sobre el uso de salmeterol en madres lactantes. Se ignora si el propionato de fluticasona, componente de SERETIDE DISKUS, se excreta en la leche humana. Sin embargo, ya se han detectado otros corticoesteroides en la leche humana. La administración subcutánea de dosis ajustadas de propionato de fluticasona a ratas lactantes produjo radiactividad medible en la leche.

En vista de que no existen datos de ensayos controlados sobre el uso de SERETIDE DISKUS en madres lactantes, se deberá tener precaución al administrar SERETIDE DISKUS a una madre lactante.

13.4 Uso Pediátrico

El uso de SERETIDE DISKUS 100/50 en pacientes pediátricos de 4 a 11 años es respaldado por la extrapolación de los datos de pacientes de más edad y por los datos de seguridad y eficacia de un ensayo de SERETIDE DISKUS en niños asmáticos de 4 a 11 años [ver Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudios Clínicos (10.1)]. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SERETIDE DISKUS en niños asmáticos menores de 4 años.

Los corticoesteroides inhalados, entre ellos el propionato de fluticasona, un componente de SERETIDE DISKUS, pueden reducir la velocidad del crecimiento en niños y adolescentes [ver Advertencias y Precauciones (7.14)]. Se debe monitorear el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticoesteroides por inhalación oral, incluso SERETIDE DISKUS.

En EE.UU. se realizó un ensayo de 52 semanas controlado por placebo para evaluar los posibles efectos del crecimiento causados por propionato de fluticasona en polvo para inhalación (FLOVENT® ROTADISK™) en dosis de 50 y 100 mcg dos veces al día, en 325 preadolescentes (244 hombres y 81 mujeres) con edades de 4 a 11 años. La media de velocidades de crecimiento observada a las 52 semanas en la población de intención de tratar fue 6.32 cm/año en el grupo placebo (n = 76), 6.07 cm/año en el grupo con 50 mcg (n = 98) y 5.66 cm/año en el grupo con 100 mcg (n = 89). El desbalance entre los grupos en la proporción de niños que llegaban a la pubertad y una mayor tasa de abandono en el grupo placebo provocada por mal control del asma podrían ser factores de confusión al interpretar estos datos. El análisis de un subconjunto separado de niños que se mantuvieron en la prepubertad durante el ensayo mostró tasas de crecimiento a las 52 semanas de 6.10 cm/año en el grupo placebo (n = 57), 5.91 cm/año en el grupo de 50 mcg (n = 74) y 5.67 cm/año en el grupo de 100 mcg (n = 79). En los niños de 8.5 años, la media de edad de los niños en este ensayo, el intervalo para la velocidad de crecimiento esperada es: niños - 3er. percentil = 3.8 cm/año, 50avo. percentil = 5.4 cm/año, y 97avo. percentil = 7.0 cm/año; niñas - 3er. percentil = 4.2 cm/año, 50avo. percentil = 5.7 cm/año, y 97avo. percentil = 7.3 cm/año. No existe certeza sobre la importancia clínica de estos resultados.

Si un niño o adolescente que recibe algún tipo de corticoesteroide parece experimentar un retardo en su crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea especialmente sensible a este efecto de los corticoesteroides. Los posibles efectos en el crecimiento con tratamiento prolongado deben ser sopesados frente a los beneficios obtenidos. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoesteroides inhalados por vía oral, entre ellos SERETIDE DISKUS, la dosis de cada paciente se debe ajustar a la concentración más baja que controle su asma [ver Dosis y Administración (5.1)].

13.5 Uso Geriátrico

Los ensayos clínicos de SERETIDE DISKUS para el asma no incorporaron un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si la respuesta de los sujetos asmáticos con más edad es distinta de la de sujetos más jóvenes.

Del número total de sujetos en ensayos clínicos que recibieron SERETIDE DISKUS para tratar la EPOC, 1621 eran de 65 años y mayores, y 379 eran de 75 años y mayores. Los sujetos de 65 y mayores con EPOC tuvieron una incidencia más alta de eventos adversos graves que los sujetos menores de 65 años. Aunque la distribución de eventos adversos fue semejante en ambos grupos de edad, los sujetos mayores de 65 años experimentaron eventos más graves. En dos ensayos de 1 año, el exceso de riesgo de neumonía que se observó en los sujetos tratados con SERETIDE DISKUS comparado con el de sujetos tratados con salmeterol fue mayor en los sujetos que tenían más de 65 años que en los sujetos menores de 65 años [ver Reacciones Adversas (9.2)]. Al igual que con otros productos que contienen agonistas beta₂, se debe proceder con especial precaución cuando se usa SERETIDE DISKUS en pacientes geriátricos con enfermedad cardiovascular concomitante que pudiera verse adversamente afectada por los agonistas beta₂. De acuerdo con los datos disponibles sobre SERETIDE DISKUS o sus principios activos no se justifica el ajuste de las dosis de SERETIDE DISKUS para los pacientes pediátricos.

En 57 sujetos con EPOC (con edades de 40 a 82 años) a los que se administró 250 mcg o 500 mcg dos veces al día no se observó relación entre la exposición sistémica al propionato de fluticasona y la edad.

13.6 Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos concluyentes del uso de SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como el aclaramiento predominante del propionato de fluticasona y el salmeterol se produce por medio del metabolismo hepático, la insuficiencia hepática puede provocar una acumulación plasmática de propionato de fluticasona y salmeterol. Por consiguiente, los pacientes con hepatopatías deben ser estrechamente vigilados.

13.7 Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos concluyentes del uso de SERETIDE DISKUS en pacientes con insuficiencia renal.

14 Toxicología no Clínica

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Propionato de Fluticasona

El propionato de fluticasona no mostró potencial oncogénico en ratones con dosis por vía oral hasta de 1000 mcg/kg (aproximadamente 4 y 10 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m²) durante 78 semanas ni en ratas con dosis inhaladas hasta de 57 mcg/kg (menor que y aproximadamente equivalente a la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m²) durante 104 semanas.

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

No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas con dosis subcutáneas hasta de 50 mcg/kg (menos de la MRHDID basándose en mg/m²). El peso de la próstata se redujo considerablemente.

Salmeterol

En un estudio de carcinogénesis de 18 meses en ratones CD, las dosis por vía oral de 1.4 mg/kg y mayores (aproximadamente 20 veces la MRHDID para adultos y niños, basándose en la comparación de las AUC plasmáticas) causaron un aumento asociado con la dosis en la incidencia de hiperplasia del músculo liso, hiperplasia glandular quística, liomiomas uterinos, y quistes ováricos.

Con 0.2 mg/kg (aproximadamente 3 veces la MRHDID para adultos y niños basándose en la comparación de las AUC) no se observaron tumores.

En un estudio de carcinogénesis con dosis inhaladas o administradas por vía oral, de 24 meses de duración, las dosis de salmeterol administradas a ratas Sprague Dawley provocaron un incremento, relacionado con la dosis, en la incidencia de liomiomas mesoováricos y quistes ováricos con dosis de 0.68 mg/kg y mayores (aproximadamente 55 y 25 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m²). No se observaron tumores con 0.21 mg/kg (aproximadamente 15 y 8 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m²). Estos resultados en roedores son semejantes a los reportados previamente para otros agonistas adrenérgicos β. Se desconoce qué importancia pueden tener estos resultados para el uso en humanos.

Salmeterol no produjo, in vitro, incrementos detectables o reproducibles en la mutación de genes de microbios y mamíferos. En una prueba con micronúcleos de rata no se presentó actividad clastogénica en linfocitos humanos in vitro o in vivo. No se observaron efectos en la fertilidad de ratas tratadas con salmeterol en dosis orales hasta de 2 mg/kg (aproximadamente 160 veces la MRHDID para adultos basándose en mg/m²).

14.2 Toxicología y Farmacología en Animales

Preclínica

Los estudios en animales de laboratorio (cerdos enanos, roedores y perros) han comprobado la ocurrencia de arritmias cardíacas y muerte súbita (con evidencia histológica de necrosis miocárdica) con la administración concurrente de agonistas β y metilxantinas. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

15 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente entre los 68°F y los 77°F (de 20°C a 25°C); se permite ampliar estos límites a temperaturas de 59°F a 86°F (de 15°C a 30°C) [Ver en la USP Temperatura Ambiente Controlada]. Almacenar en un sitio seco y protegido del calor y la luz solar directa. Mantener fuera del alcance de los niños.

SERETIDE DISKUS se debe guardar dentro de la bolsa de aluminio con protección contra la humedad sin abrir, y solo se debe sacar de la bolsa inmediatamente antes del uso inicial. Desechar SERETIDE DISKUS 1 mes después de abierta la bolsa de aluminio o cuando el contador indica "0" (luego de que se utilizan todos los blísters), lo que ocurra primero. El inhalador no se puede volver a usar. No se debe tratar de desarmar el inhalador.

17 Información para el Paciente

Recomendar al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Guía del medicamento e instrucciones de uso).

Muerte Relacionada con Asma

Informar a los pacientes asmáticos que salmeterol, uno de los principios activos de SERETIDE DISKUS, aumenta el riesgo de muerte relacionada con asma y puede aumentar el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes adolescentes y pediátricos. Informarles además que los datos disponibles actualmente son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados u otros medicamentos de control del asma a largo plazo mitigan el mayor riesgo de muerte relacionada con asma por el uso de LABA.

No es para Síntomas Agudos

Informar a los pacientes que el propósito de SERETIDE DISKUS no es aliviar los síntomas agudos del asma ni las exacerbaciones de la EPOC, y que no se deben utilizar dosis adicionales para tal efecto. Recomendar a los pacientes el uso de un agonista beta₂ de efecto rápido inhalado, tal como el albuterol, para tratar los síntomas agudos. Proporcionar a los pacientes este tipo de medicación e instruirlos en su uso adecuado.

Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan alguna de las siguientes condiciones:

- Efectividad decreciente de los agonistas beta₂; de efecto rápido inhalados.
- Necesidad de más inhalaciones de agonistas beta₂; inhalados que lo normal.
- Disminución significativa de la actividad pulmonar descrita por el médico.

Decir a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con SERETIDE DISKUS sin consultar al médico, ya que los síntomas podrían reaparecer después de la suspensión.

No usar Agonistas Beta₂ de Efecto Prolongado Adicionales

Explicar al paciente que no debe usar otro LABA para el asma y la EPOC.

Efectos Locales

Informar al paciente que se han presentado infecciones localizadas por *Candida albicans* en la boca y faringe de algunos pacientes. Si se presenta candidiasis bucofaringea, tratarla con un antifúngico local o sistémico (es decir, oral) adecuado y continuar el tratamiento con SERETIDE DISKUS, aunque a veces es necesario suspender temporalmente SERETIDE DISKUS bajo cuidadosa supervisión médica. Se recomienda enjuagar la boca con agua, sin tragarla, para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis bucofaringea.

Neumonía

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

Inmunodepresión

Advertir a los pacientes que reciben dosis inmunodepresoras de corticoesteroides que eviten la exposición a la varicela o el sarampión y, en caso de exposición, consulten al médico sin demora. Informar a los pacientes la posibilidad del empeoramiento de una tuberculosis presente; de infecciones fúngicas, microbianas, víricas o parasitarias; o de herpes ocular simple.

Hipercorticismismo y Supresión Suprarrenal

Advertir a los pacientes que SERETIDE DISKUS puede causar los efectos corticoesteroides sistémicos de hipercorticismismo y supresión suprarrenal. Además, informar a los pacientes que durante y después del traspaso de

corticoesteroides sistémicos se han producido muertes por insuficiencia suprarrenal. Los pacientes deberán disminuir lentamente el uso de corticoesteroides sistémicos al pasarse a SERETIDE DISKUS.

Reacciones de Hipersensibilidad Inmediatas

Advertir a los pacientes la posibilidad de que ocurran reacciones de hipersensibilidad inmediatas (ej., urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión arterial), incluso anafilaxia, después de la administración de SERETIDE DISKUS. Si tales reacciones aparecen los pacientes deberán discontinuar SERETIDE DISKUS. Se tienen reportes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia grave a las proteínas de la leche tras la inhalación de productos en polvo que contienen lactosa; por consiguiente, los pacientes que tienen alergia grave a las proteínas de la leche no deben usar SERETIDE DISKUS.

Disminución de la Densidad Mineral Ósea

Advertir a los pacientes con mayor riesgo de disminución de la BMD que el uso de corticoesteroides puede suponer un riesgo adicional.

Disminución del Crecimiento

Informar a los pacientes que los corticoesteroides inhalados por vía oral, incluso el propionato de fluticasona, cuando se administran a pacientes pediátricos pueden disminuir la rapidez del crecimiento. Los médicos deben seguir atentamente el crecimiento de los niños y adolescentes que reciben corticoesteroides, independientemente de la vía de administración.

Efectos Oculares

El uso prolongado de corticoesteroides inhalados puede aumentar el riesgo de problemas oculares (cataratas o glaucoma); se recomienda la realización de exámenes periódicos de la vista.

Riesgos Asociados al Tratamiento con Agonistas β

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

Instrucciones para Usar su Accuhaler/Diskus *SERETIDE*

Solamente para inhalación por vía oral

Lea esta información antes de empezar a usar su inhalador SERETIDE DISKUS:

- Saque SERETIDE DISKUS de la bolsa de aluminio apenas lo vaya a usar por primera vez. Deseche adecuadamente la bolsa. El DISKUS está en posición cerrada.
- El contador debe indicar **60**. Si usted tiene una muestra (dice "Muestra" en la etiqueta trasera) o paquete institucional (dice "EMPAQUE INSTITUCIONAL" en la bolsa de aluminio) el contador debe indicar **14**.

Cómo usar su inhalador SERETIDE DISKUS

Siga estos Pasos cada Vez que Use SERETIDE DISKUS

Paso 1. Abra su SERETIDE DISKUS.

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

Paso 2. Deslice la Lengüeta hasta que Oiga un Clic.

- **Mantenga el Diskus en posición nivelada y plana**, con la boquilla hacia usted. Deslice la lengüeta apartándola de la boquilla hasta que suene un clic. **Vea el Gráfico B.**

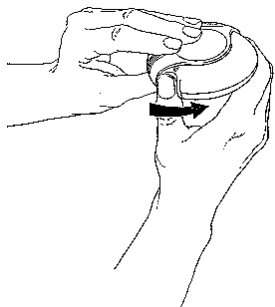


Figura A

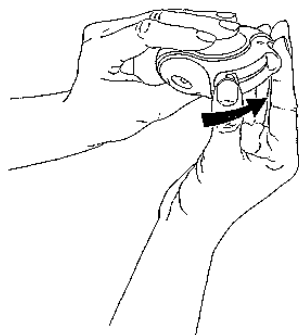


Figura B

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

Siga las instrucciones para que no pierda una dosis por casualidad:

- **No** cierre el DISKUS.
- **No** incline el DISKUS.
- **No** mueva la lengüeta del DISKUS.

Paso 3. Inhale su Medicamento.

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

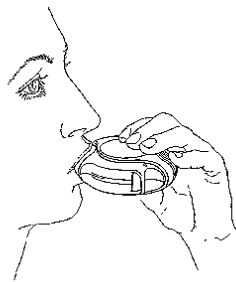


Gráfico C

- Aparte el DISKUS de su boca y **retenga la respiración por unos 10 segundos** o por el tiempo que le resulte cómodo.
- **Exhale lentamente todo lo que pueda.**
- El DISKUS suministra su dosis de medicamento en forma de polvo fino, y puede ser que usted no lo sienta ni le note un sabor. Aunque esto suceda, **no** tome una dosis extra del DISKUS.

Paso 4. Cierre el DISKUS

- Coloque su pulgar en la agarradera y deslícela hacia usted hasta donde llegue. **Vea el Gráfico D.** Asegúrese de que el DISKUS haga clic al cerrarse y ya no se pueda ver la boquilla.

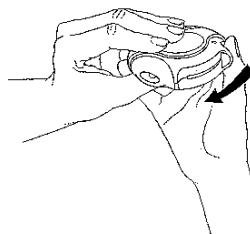


Gráfico D

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

Paso 5. Enjuáguese la Boca.

- Enjuáguese la boca con agua después de inhalar el medicamento. Escupa el agua del enjuague, no se la trague.

¿Cuándo debo Conseguir una Recarga?

El contador en la parte superior del DISKUS muestra la cantidad de dosis que quedan. Cuando usted haya tomado **55** dosis (**9** dosis con la muestra o el paquete institucional), los números del **5** al **0** se verán en rojo. Estos números le advierten que ya quedan pocas dosis y le recuerdan que consiga una recarga.

Para el uso Adecuado del DISKUS Recuerde

- Sostenga siempre el DISKUS en una posición nivelada y plana.
- Asegúrese de que la lengüeta haga clic al encajar en su lugar.
- Retenga la respiración durante 10 segundos después de inhalar. Luego expela todo el aire.
- Después de cada dosis, enjuáguese la boca con agua y escúpala, no se la trague.
- **No** tome una dosis extra, aunque no haya sentido el polvo en la boca ni su sabor.
- **No** lave el DISKUS.
- Guarde siempre el DISKUS en un lugar seco.
- **No** use el DISKUS con un dispositivo espaciador.

ADVAIR, SERETIDE DISKUS, DISKHALER, DISKUS, FLONASE, FLOVENT, ROTADISK, y VENTOLIN son marcas registradas pertenecientes al grupo de compañías GSK.