
SERETIDE Accuhaler/Diskus

Versión Dic2017 FDA

SERETIDE Accuhaler/Diskus

Salmeterol/propionato de fluticasona

1.- Nombre del Medicamento

SERETIDE DISKUS^{MR} 100 /50 Polvo para inhalación oral

SERETIDE DISKUS^{MR} 250 /50 Polvo para inhalación oral

SERETIDE DISKUS^{MR} 500 /50 Polvo para inhalación oral

2.- Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada dosis de **SERETIDE DISKUS** contiene 100, o 250 o 500 mcg de propionato de fluticasona y 50 mcg de salmeterol

Para consultar la lista completa de excipientes, véase sección 6.a.

3.- Forma Farmacéutica

Polvo para inhalación oral.

El inhalador contiene una tira de blíster de aluminio, dentro de los que se encuentra la formulación en polvo para inhalación oral. La tira contiene una combinación de 50 mcg de salmeterol con 100mcg, o con 250 mcg o con 500 mcg de propionato de fluticasona.

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 47 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 92, 231 ó 460 microgramos de propionato de fluticasona.

4.- Datos Clínicos

4.a.- Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento del Asma

SERETIDE DISKUS está indicado para el tratamiento de asma dos veces al día en pacientes de 4 años o mayores. **SERETIDE DISKUS** se debe utilizar para pacientes que no se controlan adecuadamente con un medicamento para el control del asma de acción prolongada, como un corticosteroide inhalado (ICS) o cuya enfermedad justifique el inicio del tratamiento con un ICS y un agonista adrenérgico beta₂ adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Limitación Importante del Uso

SERETIDE DISKUS no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

4.a.- Tratamiento de Mantenimiento Para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

SERETIDE DISKUS 250/50 dos veces al día está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), e incluso bronquitis crónica o enfisema. **SERETIDE DISKUS** 250/50 también está indicado para reducir las exacerbaciones de la EPOC en pacientes con un historial de exacerbaciones. **SERETIDE DISKUS** dos veces al día es la única dosis aprobada para el tratamiento de la EPOC, porque no se ha demostrado una ventaja en la eficacia de la concentración más alta de **SERETIDE DISKUS** 500/50 sobre **SERETIDE DISKUS** 250/50.

Limitación Importante del Uso

SERETIDE DISKUS no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

4.b Posología y Forma de Administración

SERETIDE DISKUS se debe administrar en una inhalación dos veces al día; la inhalación debe hacerse solo por vía oral. Después de la inhalación el paciente deberá lavarse la boca con agua, sin tragarla, para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis bucofaringea.

Una mayor frecuencia de administración, o un mayor número de inhalaciones (no se recomienda más de 1 inhalación dos veces al día) de la potencia prescrita de **SERETIDE DISKUS** no se recomienda, ya que muchos pacientes son más propensos a experimentar efectos adversos con dosis más altas de salmeterol. Los pacientes que usan **SERETIDE DISKUS** no deben usar LABA adicional por ningún motivo. (Ver *Advertencias y Precauciones 4.d*).

Asma

Si los síntomas del asma aumentan en el período entre las dosis, para aliviarlos se deberá usar un agonista beta₂ inhalado de corta actividad.

Pacientes Adolescentes y Adultos de 12 años en Adelante

La dosis para pacientes de 12 años en adelante es de 1 inhalación dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

Al elegir la dosis inicial de **SERETIDE DISKUS**, considere la gravedad de la enfermedad del paciente en función de tratamiento previo para el asma, incluyendo dosis de ICS, así como el control actual de los síntomas del asma y el riesgo de exacerbación futuras.

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

La mejoría en el control del asma luego de la inhalación de **SERETIDE DISKUS** puede presentarse en los 30 minutos siguientes al inicio del tratamiento, aunque puede ser que el beneficio máximo se obtenga hasta 1 semana o más después de iniciado el tratamiento. El inicio y el grado del alivio de los síntomas serán variables, dependiendo de cada paciente.

Para los pacientes que al cabo de 2 semanas no hayan respondido de manera adecuada a la dosis inicial, el reemplazo de la concentración usada de **SERETIDE DISKUS** por otra mayor podría producir una mejora adicional en el control del asma.

Si una dosis terapéutica previamente eficaz deja de mejorar de manera adecuada el control del asma, se deberá reevaluar tal dosis y considerar otras opciones de tratamiento (ej., substituir la concentración de **SERETIDE DISKUS** en uso por otra mayor, añadir un corticosteroide inhalado, iniciar corticosteroides orales).

Pacientes Pediátricos de 4 a 14 años:

Para los pacientes asmáticos con edades de 4 a 11 años que no se controlan con un corticosteroide inhalado, la dosis es de 1 inhalación de **SERETIDE DISKUS** 100/50 dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

- La dosis recomendada para pacientes con EPOC es de 1 inhalación de **SERETIDE DISKUS** 250/50 dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.
- Si en el período entre las dosis se presenta falta de aire, se deberá usar un agonista beta₂ de acción rápida para obtener alivio inmediato.

4.c- Contraindicaciones

El uso de **SERETIDE DISKUS** está contraindicado en los siguientes casos:

- Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma o EPOC para los que se requieren medidas intensivas (ver *Advertencias y Precauciones 4.d*)
- Hipersensibilidad grave a las proteínas de la leche, hipersensibilidad demostrada al propionato de fluticasona, salmeterol o a alguno de los excipientes.
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus (ver *Advertencias y Precauciones 4.d, Reacciones Adversas 4.h*).

4.d.- Advertencias y precauciones especiales de uso

Eventos graves relacionados con el asma hospitalización, entubación y Muerte

El uso de **Los LABA** (Agonistas Adrenérgicos beta₂ de acción prolongada) como monoterapia (sin ICS) para el asma, está asociado con un aumento en el riesgo de muertes relacionadas con el asma (ver Salmeterol Ensayo Multicéntrico de Investigación de Asma (SMART)). Datos disponibles de ensayos clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando los LABA se usan en combinación de dosis fija combinado con ICS, los datos de grandes ensayos clínicos no muestran un aumento significativo en el riesgo de eventos graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, entubaciones, muerte) comparado únicamente con ICS. (Ver *Eventos graves relacionados con el asma con corticosteroides inhalados / agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada*).

Eventos Graves Relacionados con el Asma con Corticosteroides inhalados/Agonistas Beta₂ Adrenérgicos de Acción Prolongada

Cuatro (4) grandes estudios de seguridad clínica activa-controlada, de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, se llevaron a cabo para evaluar el riesgo de eventos graves relacionados con el asma cuando se utilizaron LABA en combinación de dosis fija de ICS, comparados con ICS solo, en sujetos con asma.

Tres (3) ensayos incluyeron sujetos adultos y jóvenes de 12 años y mayores: 1 ensayo comparó propionato de fluticasona / salmeterol polvo para inhalación (**SERETIDE DISKUS**) con propionato de fluticasona polvo por inhalación (véase *Estudios clínicos*).

Un (1) ensayo comparó el furoato de mometasona / formoterol con furoato de mometasona, y un (1) ensayo comparó budesonida / formoterol con budesonida.

El cuarto ensayo incluyó sujetos pediátricos de 4 a 11 años y comparó propionato de fluticasona / salmeterol polvo para inhalación con inhalación de propionato de fluticasona (véase *Estudios clínicos*) El criterio de valoración principal de seguridad para los 4 ensayos fue un evento grave relacionado con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte). Un comité de adjudicación ciego determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

Los 3 ensayos de adultos y adolescentes se diseñaron para descartar un margen de riesgo de 2.0, y el ensayo pediátrico se diseñó para descartar un margen de riesgo de 2.7. Cada ensayo individual cumplió su objetivo predeterminado y demostró no inferioridad de ICS / LABA con ICS solo. Un meta-análisis de los 3 ensayos en adultos y adolescentes no mostró un aumento significativo en el riesgo de un evento grave relacionado con el asma con la combinación de ICS /LABA en dosis fija, comparándolo con ICS solo (Cuadro 1). Estos ensayos no fueron diseñados para descartar todo riesgo de eventos graves relacionados con el asma con ICS/ LABA en comparación con ICS.

Cuadro 1. Metaanálisis de Eventos Graves Relacionados con Asma En sujetos con Asma de 12 años o mayores.

	ICS/LABA (n = 17537) ^a	ICS (n = 17552) ^a	ICS/LABA vs ICS Cociente de Riesgo (95% CI) ^b
Eventos graves relacionados con Asma ^c	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Muertes relacionadas con Asma	2	0	
Entubaciones relacionadas con Asma (endotraqueal)	1	2	
Hospitalizaciones relacionadas con Asma (horas de estadía ≥24)	115	105	

^aICS = corticosteroide inhalado, LABA = agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada. ^bSujetos aleatorizados que habían tomado al menos 1 dosis del medicamento del estudio. Tratamiento planificado utilizado para el análisis.
^cEstimado usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el primer evento con los riesgos iniciales estratificados para cada uno de los 3 ensayos.
^dNúmero de sujetos con un evento que ocurrió dentro de los 6 meses después del primer uso del medicamento del estudio o 7 días después de la última fecha del estudio del medicamento, cualquiera de las fechas que sea más tardía. Lo sujetos pueden tener uno o varios eventos pero sólo el primero se tuvo en cuenta para el análisis. Un comité ciego e independiente, establecería si el evento estuvo relacionado con Asma.

El ensayo de seguridad pediátrica incluyó 6.208 pacientes pediátricos de entre 4 a 11 años que recibieron ICS / LABA (propionato de fluticasona / salmeterol polvo para inhalación) o ICS (propionato de fluticasona por inhalación en polvo). En este ensayo, 27 / 3107 (0.9%) sujetos asignados al azar a ICS / LABA y 21 / 3101 (0.7%) sujetos asignados al azar a ICS experimentaron eventos graves relacionados con el asma. No hubo muertes ni entubaciones relacionadas con el asma. ICS / LABA no mostraron un significativo aumento del riesgo de eventos graves relacionados con el asma comparados con ICS basado en el margen de riesgo pre-especificado (2.7), con una razón de riesgo de tiempo estimado, hasta el primer evento de CI 1.29 (95% CI: 0.73 , 2.27).

Salmeterol Estudio de Investigación Multicéntrico de Asma (SMART)

Un estudio de 28 semanas, controlado por placebo, realizado en Estados Unidos que comparó la seguridad de salmeterol con la del placebo, cada uno añadido a la terapia habitual asma, mostró un aumento en las muertes relacionadas con el asma en los sujetos que recibieron salmeterol (13 / 13.176 en sujetos tratados con salmeterol frente a 3 / 13179 en sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4.37 [95% CI: 1.25, 15.34]) No se requirió el uso de ICS como terapia de fondo en SMART. El incremento del riesgo de muertes relacionadas al asma es considerada como un efecto de clase de la monoterapia LABA.

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 recientes 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, i. e., como tratamiento de rescate para episodios agudos de broncoespasmo. **SERETIDE DISKUS** no ha sido estudiado para el alivio de síntomas agudos y dosis adicionales no deben ser usados con este propósito. Los síntomas agudos se deben tratar con un agonista beta₂ de acción rápida inhalado.

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.

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 drogas simpaticomiméticas inhaladas. 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).

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 (i. e., 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.

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 superponen.

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 4.d*).

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 4.d*).

Inmunosupresión

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 aun 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 corticosteroide 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 ICS 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.

Pacientes que se Transfieren de Tratamiento con Corticosteroides Sistémicos

Se debe tener especial cuidado con los pacientes que pasan de un tratamiento activo con corticosteroides 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 que son menos sistémicamente disponibles. Después del retiro de los corticosteroides sistémicos se requieren algunos meses para recuperar la función del eje hipotalámico pituitario adrenal (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, 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 corticosteroide 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, lasitud, debilidad, náusea y vómito, e hipotensión arterial.

El cambio de los pacientes de una terapia con corticosteroides sistémicos a otra con **SERETIDE DISKUS** puede desenmascarar enfermedades alérgicas anteriormente suprimidas por el tratamiento con corticosteroides sistémicos (ej., rinitis, conjuntivitis, eczema, 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, lasitud, depresión) a pesar de mantenerse er mejoría de la actividad pulmonar.

Hipercorticismos 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 depresión 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 postoperatorio o durante períodos de estrés.

Es posible que efectos de los corticosteroides sistémicos tales como el hipercortisolismo y la depresión suprarrenal (incluso la crisis suprarrenal) aparezcan en un reducido número de pacientes que sean sensibles a tales efectos. Si se producen estos efectos **SERETIDE DISKUS** se deberá reducir lentamente, 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.

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, nefelinafin, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con **SERETIDE DISKUS** porque se puede producir un incremento de los efectos corticosteroides y cardiovasculares adversos [ver *Interacciones medicamentosas 4.e* y *Farmacología Clínica 5*].

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**.

Reacciones de Hipersensibilidad Inmediata

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 4.c*).

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 4.i*). 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.

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 midiendo la absorción 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.

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 llegar a la más baja que pueda controlar efectivamente sus síntomas [(ver Dosis y Administración (4.b))]

Alteraciones Visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía central grave (CRSC), que se ha reportado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

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 esto 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.

Coriorretinopatía Central Grave

La coriorretinopatía central grave es una reacción adversa con una frecuencia de aparición rara que se caracteriza por la acumulación de fluido subretinal y que finalmente puede ocasionar desprendimiento de retina. La CSCR típicamente afecta un solo ojo y puede causar visión borrosa y distorsionada en el ojo afectado a menudo con los objetos más pequeños. Los pacientes también pueden presentar dificultad con las luces brillantes y sensibilidad de contraste.

Aunque el mecanismo exacto que conduce a algunos pacientes a desarrollar CSCR es desconocido, varios posibles factores de riesgo han sido descritos e incluyen el uso de corticoides sistémicos, embarazo y síndrome de Cushing. Sin embargo, se ha descrito recientemente, después de la administración local de corticoides vía inhalada e intranasal, epidural, intraarticular, dérmica y periocular. Este efecto puede ocurrir con todas las formulaciones de corticoides.

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 retiro 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 neuropatías. No se ha establecido una relación causal entre el propionato de fluticasona y estas enfermedades subyacentes.

Enfermedades Coexistentes

Al igual que con todos los medicamentos que contienen aminos simpatomiméticas, se debe usar **SERETIDE DISKUS** con precaución en pacientes que tienen trastornos convulsivos o tirototoxicosis o que son inusualmente sensibles a las aminos 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.

Hipopotasemia e Hiperglicemia

Los medicamentos agonistas adrenérgicos β pueden producir hipopotasemia importante en algunos pacientes, especialmente por derivación intracelular, que puede producir efectos cardiovasculares adversos [(ver Propiedades Farmacológicas sección 5)] 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.

4.e.- Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas DE Interacción

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 sección 5*). No se han realizado ensayos formales de interacciones medicamentosas con **SERETIDE DISKUS**.

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, nelfinavir, ketoconazol, telitromicina) con **SERETIDE DISKUS** porque se puede producir un aumento de los efectos sistémicos corticosteroides y de las reacciones adversas cardiovasculares.

Ritonavir

Propionato de fluticasona: Un ensayo de interacción medicamentosas 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 sección 5*). Durante el uso de poscomercialización se han reportado interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, que produjeron efectos corticosteroides sistémicos como el síndrome de Cushing y la depresión suprarrenal.

Ketoconazol

Propionato de fluticasona: La administración conjunta de propionato de fluticasona (1000 mcg) inhalado vía oral y ketoconazol (200 mg 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.

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 oxidasa monoamina 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.

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 hayan 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.

Diuréticos No Ahorradores de Potasio

Los cambios del ECG o la hipopotasemia 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.

4.f.- Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen de Riesgo

No hay estudios clínicos aleatorios de **SERETIDE DISKUS** o de los productos individuales, propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol, en mujeres embarazadas. Existen consideraciones clínicas con el uso de **SERETIDE DISKUS** en mujeres embarazadas (ver *Consideraciones clínicas*). En animales, se observó teratogenicidad característica de los corticosteroides, disminución del peso corporal fetal y / o variaciones esqueléticas, en ratas, ratones y conejos con dosis tóxicas maternas administradas por vía subcutánea de propionato de fluticasona mucho menores que la dosis inhalada diaria humana máxima recomendada (MRHDID) sobre una base de mcg / m² (ver *Datos*). Sin embargo, el propionato de fluticasona administrado por inhalación a ratas disminuyó el peso corporal del feto, pero no indujo teratogenicidad a una dosis tóxica materna menor que la MRHDID sobre una base de mcg / m² (ver *Datos*). La experiencia con los corticosteroides orales sugiere que las ratas son más propensas a los efectos teratogénicos de los corticosteroides que los humanos. La administración oral de salmeterol a conejas preñadas causó una teratogenicidad característica de la estimulación del adenoreceptor beta a dosis maternas aproximadamente 50 veces mayor que el MRHDID en base al AUC. Estos eventos adversos se produjeron durante los últimos meses cuando el salmeterol se administró por vía oral a través de altas concentraciones de exposiciones sistémicas. Estos efectos no ocurren con una dosis oral de salmeterol de aproximadamente 20 veces mayor que el MRHDID (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Enfermedades Asociadas con Riesgo Maternal y/o Embrio-fetal

En las mujeres con asma que son pobremente o mal controlada, existe un mayor riesgo de varios resultados adversos perinatales Tal como pre-eclampsia en la madre y la prematuridad, bajo peso al nacer, y baja talla para la edad gestacional en el neonato. Las mujeres embarazadas con asma deben controlarse cuidadosamente y el medicamento debe ajustarse para mantener un control óptimo del asma.

Datos

Datos Humanos

Propionato de Fluticasona

Después de la administración por inhalación, se detectó propionato de fluticasona en la sangre del cordón neonatal después del parto.

Datos en animales

Propionato de fluticasona y salmeterol: en un estudio de desarrollo embrionario en ratas embarazadas, que reciben vía subcutánea propionato de fluticasona y administración oral de salmeterol a dosis de 0 / 1000; 30/0; 10/100; 30/1000; y 100/10 000 mcg / kg / día (como propionato de fluticasona / salmeterol) durante el período de organogénesis, los hallazgos fueron consistentes generalmente con los monofármacos individuales y no hubo exacerbación de los efectos fetales esperados. Onfalocelo, aumento de muertes embrionarias, disminución del peso corporal, y variaciones esqueléticas se observaron en fetos de rata en presencia de toxicidad materna cuando se combina propionato de fluticasona en una dosis aproximadamente equivalente a la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 100 mcg / kg / día) y salmeterol en una dosis 970 veces Aproximadamente el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis oral materna de 10000 mcg / kg / día). La rata no presentó efectos adversos nivel (NOAEL) se observó con la combinación de propionato de fluticasona en una dosis aproximadamente de 0.3 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 30 mcg / kg / día) y salmeterol en una dosis aproximadamente 100 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis oral materna de 1000 mcg / kg / día).

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas embarazadas que recibieron la combinación de las siguientes dosis mixtas de propionato de fluticasona subcutánea y administración oral de salmeterol a dosis de 0 / 1.400; 40/0; 10/200; 40/1400; oro 150/10 000 mcg / kg / día (como propionato de fluticasona / salmeterol) durante el período de organogénesis, se obtuvieron hallazgos consistentes con los monofármacos individuales y no hubo exacerbación de los efectos fetales esperados. El paladar hendido, muerte fetal, el aumento en la falta de implantación, y retraso en la osificación se observaron en los fetos de ratón cuando se combinan propionato de fluticasona en una dosis de aproximadamente 0,7 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 150 mcg / kg / día) y salmeterol en una dosis aproximadamente 490 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis oral materna de 10000 mcg / kg / día). No se observó toxicidad en el desarrollo a dosis de combinación de propionato de fluticasona hasta aproximadamente 0,2 veces la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 40 mcg / kg / día) y dosis de salmeterol hasta aproximadamente 70 veces la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis oral materna de 1400 mcg / kg / día).

Propionato de Fluticasona

En estudios de desarrollo embrionario con ratas embarazadas y ratones dosificados por vía subcutánea durante el período de organogénesis, propionato de fluticasona fue teratogénico en ambas especies. Onfalocelo, disminución del peso corporal, y variaciones esqueléticas se observaron en fetos de rata, en presencia de toxicidad materna, a una dosis aproximadamente equivalente a la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 100 mcg / kg / día). El NOAEL de rata se observó a aproximadamente 0.3 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 30 mcg / kg / día), paladar hendido y variaciones esqueléticas fetales se observaron en fetos de ratones a una dosis de aproximadamente 0.2 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 45 mcg / kg / día). El ratón se observó a aproximadamente 0.07 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² basado en una dosis materna subcutánea de 15 mcg / kg / día).

En un estudio de desarrollo embrionario con ratas embarazadas propionato de fluticasona dosificada por inhalación durante todo el período de organogénesis, produjo disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas en presencia de toxicidad materna, a una dosis aproximadamente 0.25 veces la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis materna de inhalación de 25.7 mcg / kg / día); sin embargo, no hubo evidencia de teratogenicidad. El NOAEL se observó con una dosis aproximadamente 0.05 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis de inhalación materna de 5.5 mcg / kg / día).

En un estudio de desarrollo embrionario en conejas embarazadas dosificado por vía subcutánea durante toda la organogénesis, propionato de fluticasona produjo reducciones de pesos corporales fetales, en presencia de toxicidad materna, a dosis aproximadamente 0.012 veces el MRHDID y superior (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 0.57 mcg / kg / día). Teratogenicidad fue evidente basándose en una constatación de paladar hendido para 1 feto en una dosis aproximadamente 0.08 veces la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 4 mcg / kg / día). El NOAEL se observó en fetos de conejos con una dosis de aproximadamente 0.002 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis subcutánea materna de 0.08 mcg / kg / día).

El propionato de fluticasona cruzó la placenta después de la administración subcutánea a ratones y ratas y después de la administración oral a conejos.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas embarazadas dosificados por vía subcutánea desde la gestación tardía hasta el parto y la lactancia (día 17 de gestación hasta día 22 post parto), el propionato de fluticasona no se asoció con una disminución en el peso corporal de las crías, y no tenía efectos en el desarrollo, señales, aprendizaje, memoria, reflejos, o la fertilidad en dosis de hasta 0.5 veces la MRHDID (sobre una base de mcg / m² con dosis materna subcutáneas hasta 50 mcg / kg / día).

Salmeterol

En 3 estudios de desarrollo embrionario, las conejas preñadas recibieron administración oral de salmeterol en dosis que varían de 100 a 10000 mcg / kg / día durante el período de organogénesis. En conejos holandeses embarazadas se administró salmeterol en dosis aproximadamente 50 veces la MRHDID (sobre una base de AUC a dosis orales maternas de 1000 mcg / kg / día y superiores), efectos tóxicos fetales fueron observados a partir de la estimulación beta-adrenoceptor. Estos incluyeron aberturas de párpados precoces, paladar hendido, fusión esternal, flexiones de extremidades y patas y osificación retardada de los huesos frontales craneales. No se produjeron tales efectos con una dosis de salmeterol de aproximadamente 20 veces la MRHDID (sobre una base de AUC a una dosis oral materna de 600 mcg / kg / día). Conejos de Nueva Zelanda blancos eran menos sensibles ya que solo se obtuvo una osificación retrasada de los huesos craneales frontal se observó a una dosis de salmeterol aproximadamente 2000 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² en una dosis oral materna de 10000 mcg / kg / día).

En dos estudios de desarrollo embrionario, las ratas gestantes recibieron salmeterol por administración oral en dosis que varían de 100 a 10000 mcg / kg / día durante el período de organogénesis. El salmeterol no produjo toxicidad materna ni efectos embrionarios en dosis de hasta 973 veces la MRHDID (una tiene mcg / m² a dosis orales para la madre de hasta 10000 mcg / kg / día).

En un estudio de desarrollo peri- y postnatal en ratas embarazadas dosificados por vía oral de la gestación tardía a través de la lactancia, en dosis de salmeterol 973 veces el MRHDID (sobre una base de mcg / m² con una dosis materna oral de 10.000 mcg / kg / día) fue fetotóxico y disminuyó la fertilidad de los sobrevivientes.

El xinafoato de salmeterol cruzó la placenta después de la administración oral a ratones y ratas.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de propionato de fluticasona o salmeterol en la leche humana, los efectos en el niño amamantado o los efectos en la producción de leche. Se han detectado otros corticosteroides en la leche humana. Sin embargo, las concentraciones de propionato de fluticasona y salmeterol en el plasma después de la inhalación de dosis terapéuticas, son bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna sean correspondientemente bajas (*consulte Farmacología clínica sección 5*). Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud se deben considerar junto con las necesidades clínicas de la madre por **SERETIDE DISKUS** y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado o debidas a la condición materna subyacente.

Datos

Datos en Animales

La administración subcutánea de propionato de fluticasona titulado en ratas lactantes a una dosis de aproximadamente 0.08 veces MRHDID para adultos (en una base de mcg / m²) resultó en niveles medibles en la leche. La administración oral de salmeterol a una dosis en ratas lactantes aproximadamente 973 veces MRHDID para adultos (en una base de mcg / m²) dio como resultado niveles medibles en la leche.

Uso en Poblaciones Específicas

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 (4.h), Propiedades Farmacológicas (5), Estudios Clínicos*] No se ha establecido la seguridad y efectividad de **SERETIDE DISKUS** en niños asmáticos menores de 4 años.

Los corticosteroides 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 (4.d)*]. Se debe monitorear el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticosteroides por inhalación oral, incluso **SERETIDE DISKUS**.

En EE.UU. se realizó un ensayo de 52 semanas controlado por placebo para evaluar los posibles efectos en el crecimiento del 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. Un análisis de subconjuntos por separado de los niños que permanecieron prepúbere durante el ensayo reveló 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 niños de 8,5 años, la edad media de los niños en este ensayo, el rango de velocidad de crecimiento esperado es: niños: 3rd percentil = 3,8 cm / año, 50th percentil = 5,4 cm / año y 97th percentil = 7,0 cm / año; niñas - 3rd percentil = 4,2 cm / año, 50th percentil = 5,7 cm / año, y 97th 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 corticosteroide parece experimentar un retraso en su crecimiento, se debe considerar la posibilidad de que sea especialmente sensible a este efecto de los corticosteroides. Los posibles efectos en el crecimiento del tratamiento prolongado deben ser sopesados frente a los beneficios obtenidos. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides 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 (4.b)*].

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 (4.h)*]. 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 geriátricos.

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.

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.

Insuficiencia Renal

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

4.g.- Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

La influencia de **SERETIDE DISKUS** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.h. Reacciones Adversas

El uso de LABA podría tener los siguientes resultados:

Eventos graves relacionados con Asma- hospitalización, intubación y muerte (*ver advertencias y precauciones 4.d*).

Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central (*ver advertencias y precauciones 4.d*).

- Infección por *Candida albicans* [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Neumonía en pacientes con EPOC [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Inmunosupresión [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Hipercoercitismo y depresión suprarrenal [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Reducción de la densidad mineral ósea [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Efectos en el crecimiento [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]
- Glaucoma y cataratas [*ver Advertencias y Precauciones (4.d)*]

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.

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 corticoesteroides 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 \geq 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/disfonía	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	2	3	2
Neurológicos						
Dolores de cabeza	12	13	14	8	10	7
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
Musculo esqueléticos						
Dolor musculo esquelético	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 cartilagineos, 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 ictiosis 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.

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	SERETIDE DISKUS 250/50 (n = 178) %	Propionato de fluticasona 250 mcg (n = 183) %	Salmeterol 50 mcg (n = 177) %	Placebo (n = 185) %
Oído, nariz y garganta				
Candidiasis 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
Musculosquelético				
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, candidiasis 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 (4.b)]

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 (4.b)].

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: sincope, 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.

En la fase de post-comercialización se han reportado casos de coriorretinopatía central grave asociados a la administración por vía local y sistémica de corticoides.

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.

Experiencia de Poscomercialización

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 **SERETIDE**, 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, hipercortisolismo.

Glaucoma.

En la fase de post comercialización se han reportado casos de coriorretinopatía central grave asociados a la administración de corticosteroides por vía local y sistémica

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

Hiper glucemia, aumento de peso.

Trastornos Musculoesquelético, del Tejido Conectivo y Óseo

Artralgia, calambres, miositis, osteoporosis.

Trastornos del Sistema Nervioso

Parestesia, inquietud.

Trastornos Siquiátricos

Agitación, agresividad. 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

congestión en el pecho, opresión en el pecho, disnea, edema facial y bucofaringeo, broncoespasmo inmediato, traqueítis, hinchazón en forma de estridor o asfisia.

Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos

Equimosis, fotodermatitis.

Trastornos Vasculares

Palidez.

4.i.- 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.

Propionato de Fluticasona

La sobredosis crónica de propionato de fluticasona puede producir signos/síntomas de hipercortisolismo [ver *Advertencias y Precauciones (4.d)*]. 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.

Salmeterol

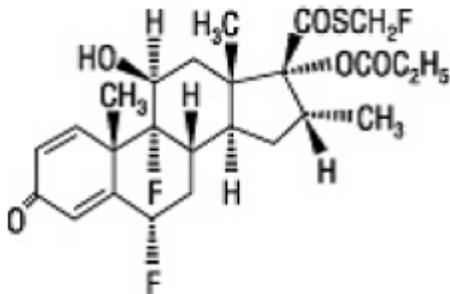
Los signos y síntomas previstos para la sobredosis de salmeterol son los mismos de la excesiva estimulación adrenérgica β (ej., convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia de hasta 200 pulsaciones/minuto, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, calambres musculares, 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.

Descripción General

SERETIDE DISKUS 100/50, **SERETIDE DISKUS 250/50** Y **SERETIDE DISKUS 500/50** son combinaciones de propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.

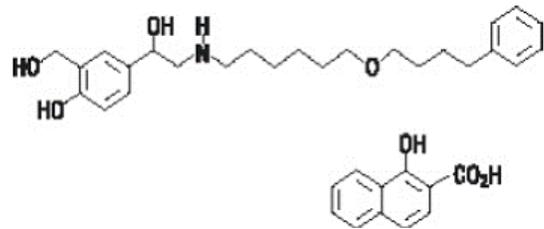
Uno de los principios activos de **SERETIDE DISKUS** es el propionato de fluticasona, un corticoesteroide de nombre químico 5-(fluorometil) 6 α ,9-difluoro-11 β , 17-dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carbottioato, 17-propionato y con la siguiente estructura química:



El propionato de fluticasona es un polvo blanco con peso molecular de 500.6, y fórmula empírica C₂₅H₃₁F₃O₅S. Es prácticamente insoluble en agua, muy soluble en dimetil sulfoxido y dimetilformamida, y ligeramente soluble en metanol y etanol de 95%.

El otro principio activo de **SERETIDE DISKUS** es el xinafoato de salmeterol, un broncodilatador adrenérgico beta₂. El xinafoato de salmeterol es la forma racémica del 1-hidroxi-2-ácido naftoico sal de salmeterol. Su nombre químico

es 4-hidroxi- α -1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-benzodimetanol, 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato y tiene la siguiente estructura química:



El xinafoato de salmeterol es un polvo blanco con un peso molecular de 603.8, y su fórmula empírica es C₂₅H₃₇NO₄•C₁₁H₈O₃. Es muy soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, cloroformo e isopropanol y poco soluble en agua. **SERETIDE DISKUS** es un inhalador plástico de color púrpura que contiene una tira de blísteres de aluminio. Cada blíster de la tira contiene una mezcla en polvo de color blanco de propionato de fluticasona micronizado (100, 250 o 500 mcg) y sal de xinafoato de salmeterol (72.5 mcg, equivalentes a 50 mcg de base de salmeterol) en 12.5 de formulación con monohidrato de lactosa (que contiene proteínas de leche). Cuando se activa el inhalador el polvo se dispersa en la corriente de aire creada por el paciente al inhalar por la boquilla.

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

En sujetos adultos con enfermedad pulmonar obstructiva y actividad pulmonar gravemente comprometida (FEV₁ media de 20% a 30% de la prevista), el flujo inspirado máximo (PIF) medio a través del inhalador **DISKUS**® fue 82.4 L/min (intervalo: de 46.1 a 115.3 L/min).

Los perfiles de inhalación para sujetos asmáticos adolescentes (N = 13, edades de 12 a 17 años) y adultos (N = 17, edades de 18 a 50 años) inhalando al máximo con el inhalador **DISKUS** muestran un PIF medio de 122.2 L/min (intervalo: de 81.6 a 152.1 L/min). Los perfiles de inhalación para sujetos asmáticos inhalando al máximo con el inhalador **DISKUS** muestran un PIF medio de 75.5 L/min (intervalo: de 49.0 a 104.8 L/min) para el grupo de sujetos de 4 años (N = 20) y 107.3 L/min (intervalo: de 82.8 a 125.6 L/min) para el grupo de sujetos de 8 años (N = 20).

La cantidad real de medicamento suministrado al pulmón depende de factores del paciente tales como el perfil de flujo inhalatorio.

5.- Propiedades Farmacológicas

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 diferentes efectos 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 importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

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, CD8+ linfocitos T y macrófagos. Los efectos de los corticoesteroides en el tratamiento de la EPOC no están bien definidos, los ICS y el propionato de fluticasona cuando se usan aparte de **SERETIDE DISKUS** no están indicados para el tratamiento de EPOC.

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, incluyendo el salmeterol, se pueden atribuir al menos en parte a la estimulación de la ciclase 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 en aerosol atenúan la hipersensibilidad bronquial inducida por alérgenos.

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 efecto potencial del salmeterol sobre los efectos del propionato de fluticasona en el eje HPA.

Efectos en el eje Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la excreción urinaria de cortisol en 24 horas ni, cuando se midió, 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 después de 12 semanas de tratamiento, y no se notaron disrritmias clínicamente significativas.

Efectos en el eje Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

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 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 (un pico de cortisol sérico < 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 Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

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 (5) de estos 8 sujetos tuvieron un intervalo QTc prolongado al inicio del estudio.

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 Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

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 Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

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 Suprarrenal Pituitario Hipotalámico

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, 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 al día fueron 10% y 21% más bajas que con placebo, respectivamente, lo cual indica un incremento dosis dependiente en 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 sérico [ver *Advertencias y Precauciones 4.d*]. 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).

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 **SERETIDE®** HFA 230/21 (propionato de fluticasona 230 mcg y salmeterol 21 mcg) Aerosol para Inhalación (920/84 mcg) y 2 inhalaciones de **SERETIDE DISKUS** 500/50 (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 **SERETIDE** 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 **SERETIDE** 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 **SERETIDE** 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 **SERETIDE** 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 e 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 polioxponenciales 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 **SERETIDE** 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 vida media 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 (> 99%) y tiene una vida media de eliminación larga, 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 (**SERETIDE** 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 CFC. 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 y 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 semanas 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 el estado estacionario del salmeterol cuando se administra como **SERETIDE DISKUS** 100/50, **SERETIDE DISKUS** 250/50, o **SERETIDE** HFA 115/21 (propionato de fluticasona 115 mcg y salmeterol 21 mcg) Aerosol para inhalación fue evaluada en 127 sujetos 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 agonistas beta₂ (ej., efectos cardiovasculares, temblor).

Pacientes Femeninos y Masculinos

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

El análisis de población para farmacocinética abarcó 76 hombres y 51 mujeres asmáticos a los que se administró salmeterol en combinación con propionato de fluticasona y no se mostraron diferencias de género 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 comparar 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 asmático 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 coadministró aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona (200 mcg una vez al día) con ritonavir (100 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 mcg 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 palpitaciones y taquicardia sinusal). La coadministración de salmeterol y ketoconazol no produjo efectos significativos en el ritmo cardíaco medio, la potasemia 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 msec en el intervalo QTc ([IC 95%: -6.14, 17.77], $P=0.34$) y ningún cambio en la potasemia.

Toxicología No Clínica

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 5 y 10 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m^2) durante 78 semanas o 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/m^3) 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 y la Reproducción en Ratas Machos y Hembras con Dosis Subcutáneas hasta de 50 mcg/kg (Aproximadamente 0.5 veces la MRHDID para Adultos Basándose en mg/m^2).

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, liomiosomas uterinos, y quistes ováricos con 200 mcg/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 liomiosomas mesoováricos y quistes ováricos con dosis de 680 mcg/kg y mayores (aproximadamente 66 y 35 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m^3). No se observaron tumores con 210 mcg/kg (aproximadamente 20 y 10 veces la MRHDID para adultos y niños, respectivamente, basándose en mg/m^3). Estos resultados en roedores son semejantes a los reportados previamente para otros agonistas adrenérgicos β . Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano es desconocida

Salmeterol produjo, in vitro, incrementos no detectables o reproducibles en la mutación de genes de microbios y mamíferos. No se presentó actividad clastogénica en linfocitos humanos in vitro o in vivo en la prueba de micronúcleos de rata.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratas, machos y hembras tratadas con salmeterol en dosis orales hasta de 2000 mcg/kg (aproximadamente 195 veces la MRHDID para adultos basándose en mg/m^3).

Toxicología y farmacología en animales

Preclínica

Los estudios en animales de laboratorio (cerdos enanos, roedores y perros) han demostrado la aparición de arritmias cardíacas y muerte súbita (con evidencia histológica de necrosis miocárdica) cuando se administra concurrentemente agonistas β y metilxantinas. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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 enmascarado 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 ICS (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.

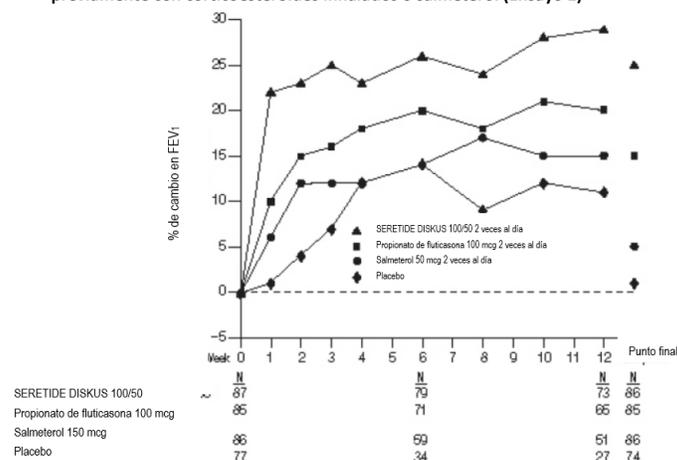
En este ensayo controlado por placebo se utilizaron criterios preestablecidos de retiro por falta de eficacia, un indicador de agravamiento del asma. Se definió agravamiento del asma como una disminución clínicamente importante del FEV₁ o del PEF, un incremento en el uso de VENTOLIN® (albuterol, USP) 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 corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)

<i>SERETIDE DISKUS</i> 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 1. 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 (corticosteroides inhalados o salmeterol).

Gráfico 1. 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 ^a	<i>SERETIDE DISKUS</i> 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 acetónida 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 mejoras 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 mejoras del PEF matinal y nocturno. Los sujetos que recibieron *SERETIDE DISKUS* 250/50 también tuvieron mejoras 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 2). 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 2 y 3) ni con *SERETIDE DISKUS 250/50* según la evaluación del FEV₁ realizada luego de 12 semanas de tratamiento.

Gráfico 2. Cambio porcentual del FEV₁ en mediciones seriadas de 12 horas realizadas en sujetos asmáticos tratados previamente con corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)

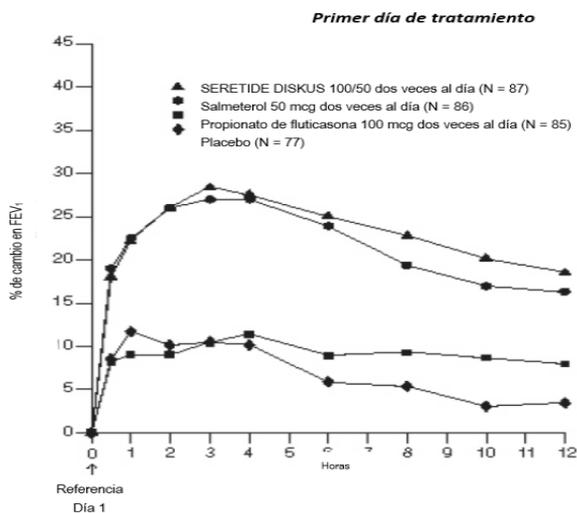
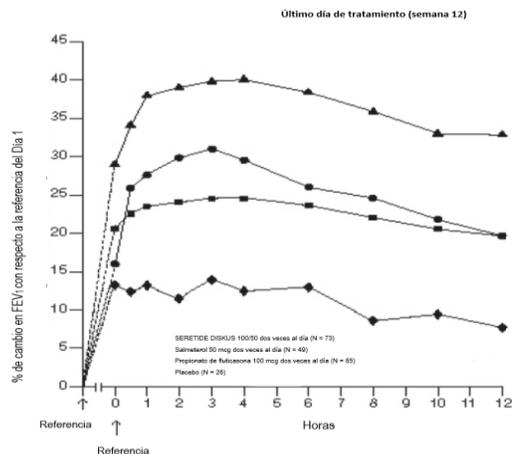


Gráfico 3. Cambio porcentual del FEV₁ en mediciones seriadas de 12 horas realizadas en sujetos asmáticos tratados previamente con corticosteroides inhalados o salmeterol (Ensayo 1)



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.

Ensayos de Seguridad y Eficacia que Comparan *SERETIDE DISKUS* con Propionato de Fluticasona

Eventos Graves Relacionados con el Asma: Se llevaron a cabo dos ensayos comparativos activos aleatorizados, doble ciego, de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de *SERETIDE DISKUS* con polvo de inhalación de propionato de fluticasona en adultos y adolescentes (Ensayo 4, NCT01475721) y en sujetos pediátricos de 4 a 11 años (Ensayo 5, NCT01462344). El principal objetivo de seguridad de ambos ensayos fue evaluar si la adición de xinafoato de salmeterol al tratamiento con propionato de fluticasona (*SERETIDE DISKUS*) no era inferior al propionato de fluticasona ICS en términos del riesgo de un evento relacionado con el asma (hospitalización, intubación endotraqueal, y muerte). Los ensayos se diseñaron para descartar márgenes de riesgo predefinidos para los eventos graves relacionados con el asma de 2.0 para el ensayo 4 y 2.7 para el ensayo 5. Un comité de adjudicación ciego determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

El ensayo 4 incluyó sujetos con asma persistente de moderada a grave con antecedentes de hospitalización relacionada con el asma o al menos 1 exacerbación de asma en el año anterior tratados con corticosteroides sistémicos. Se incluyeron un total de 11.679 sujetos adultos y adolescentes [5.834 que recibieron *SERETIDE DISKUS 100/50*, *SERETIDE DISKUS 250/50*, o *SERETIDE DISKUS 500/50* y 5.845 que recibieron propionato de fluticasona polvo de inhalación (100, 250 o 500 mcg)].

El ensayo 5 incluyó sujetos con un diagnóstico de asma y antecedentes de al menos 1 exacerbación de asma en el año anterior tratados con corticosteroides sistémicos. Se incluyeron un total de 6.208 sujetos de 4 a 11 años [3.107 que recibieron *SERETIDE DISKUS 100/50* o *SERETIDE DISKUS 250/50* y 3.101 que recibieron polvo de inhalación de propionato de fluticasona (100 o 250 mcg)]. En ambos ensayos, se excluyeron los sujetos con asma potencialmente mortal. En los ensayos 4 y 5, *SERETIDE DISKUS* no fue inferior al propionato de fluticasona en términos de tiempo hasta los primeros eventos graves relacionados con el asma basados en los márgenes de riesgo pre-especificados, con cocientes de riesgo estimados de 1.03 (IC 95%: 0.64, 1.66) y 1.29 (IC 95%: 0.73, 2.27), respectivamente (Cuadro 6).

Cuadro 6. Eventos Graves Relacionados con el Asma en los Ensayos de 26 semanas 4 y 5

	Sujetos adultos y adolescentes de 12 años o más (Ensayo 4)		Sujetos pediátricos de 4 a 11 años (Ensayo 5)	
	ADVAIR DISKUS (n = 5834)	Propionato de Fluticasona, Polvo para inhalación (n = 5845)	ADVAIR DISKUS (n = 3107)	Propionato de Fluticasona, Polvo para inhalación (n = 3101)
Evento serio relacionado con el asma (hospitalización, intubación endotraqueal y muerte) ^a	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Proporción de riesgo (ADVAIR DISKUS / propionato de fluticasona)	1.03 (0.64-1.66) b		1.29 (0.73-2.27) b	
Muerte relacionada con el asma	0	0	0	0
Entubación relacionada con el asma (endotraqueal)	0	2	0	0
Hospitalización relacionada con el asma (estancia ≥ 24 horas)	34	33	27	21

^a Número de sujetos con un evento que ocurrió dentro de los 6 meses posteriores al primer uso del medicamento del estudio o 7 días después de la última fecha del tratamiento farmacológico del estudio, cualquiera sea la fecha posterior. Los sujetos pueden tener uno o más eventos, pero solo el primer evento se contó para el análisis. El comité de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

^b La relación de riesgo por tiempo hasta el primer evento se basó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con una única covariable del tratamiento (ADVAIR DISKUS vs. propionato de fluticasona) y línea base de peligros estratificados por la medicación de asma / estado de control del asma. Si el resultado superior del IC 95% para el riesgo relativo fue <2.0 (Prueba 4) o <2.7 (Prueba 5), entonces no se concluye la inferioridad.

Efecto sobre la Exacerbación

Los ensayos 4 y 5 incluyeron tiempo hasta la primera exacerbación como criterio de valoración secundario, donde la exacerbación se definió como un deterioro del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o a emergencia debido al asma que requirió corticosteroides sistémicos. En los ensayos 4 y 5, la razón de riesgo para el primer tiempo de exacerbación de asma para *SERETIDE DISKUS* en relación con el polvo de inhalación de propionato de fluticasona fue 0.79 (IC 95%: 0.70, 0.89) y 0.86 (IC 95%: 0.73, 1.01), respectivamente. La diferencia en las exacerbaciones se debió principalmente a una reducción en los que requieren solo corticosteroides sistémicos.

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 (2) 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 incorporaron 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 4 y 5 muestran los resultados de FEV₁ predosis y 2 horas postdosis, respectivamente, del ensayo con **SERETIDE DISKUS** 250/50. Para dar cuenta de los retiros 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 4). Los sujetos que recibieron **SERETIDE DISKUS** 250/50 tuvieron mejoras significativamente mayores en FEV₁ posdosis 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 5).

Gráfico 4. FEV₁ predosis: Cambio porcentual medio a partir del basal en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

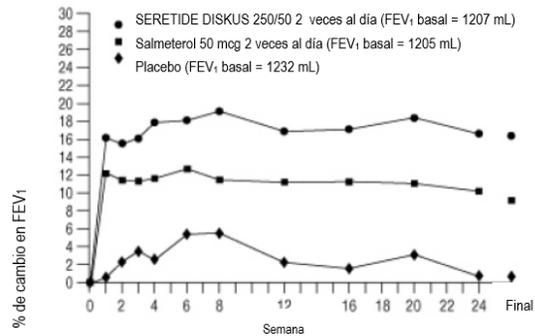
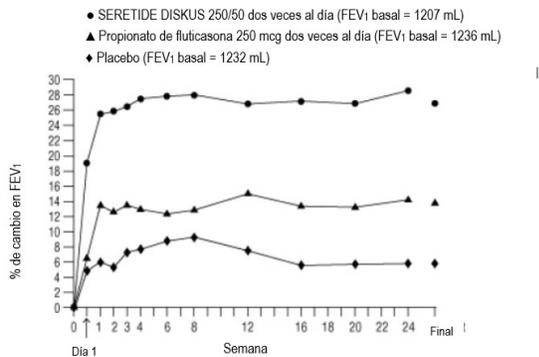


Gráfico 5. FEV₁ dos horas post-dosis: Porcentajes de cambio medios en el tiempo a partir del basal en sujetos con obstrucción pulmonar obstructiva crónica



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, resfriados (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 posbroncodilatador), mejoraron con **SERETIDE DISKUS** 500/50, salmeterol y propionato de fluticasona 500/50 en comparación con placebo.

6.- Datos Farmacéuticos

6.a.- Lista de Excipientes

Excipiente: lactosa monohidrato (contiene proteínas de leche).

6.b.- Incompatibilidades

No se ha reportado ninguna.

6.c.- Periodo de Validez

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

6.d. Precauciones Especiales de Conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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. 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 blísteres), lo que ocurra primero. El inhalador no se puede volver a usar.

No se debe tratar de desarmar el inhalador.

6.e. Naturaleza y Contenido del Envase

El polvo para inhalación está incluido en blísteres formados por una base recubierta de PVC y una cubierta de aluminio exfoliable. La tira está dentro de un dispositivo de plástico moldeado morado.

Los dispositivos de plástico se disponen en recipientes de cartón

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

7.- Fecha de Revisión del Texto

Diciembre 2017

SERETIDE DISKUS es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

8.- BIBLIOGRAFIA

Prescribing Information Advair **DISKUS** (12/2017)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021077s056s057lbl.pdf

Instrucciones de uso/manejo

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 y cada vez que inicie uno nuevo. Podría aparecer nueva información. Esta información no evita el hablar con su médico a cerca de su condición médica o tratamiento.
- Escriba la fecha en que abre la bolsa de aluminio en la primera línea de la etiqueta Ver figura A



Figura A

- Anote Usado por: en la segunda línea de la etiqueta Ver Figura A. Esta fecha es 1 mes después de la fecha que se anotó en la primera línea.
- 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. Ver la Figura B.

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. Ver la Figura C



Figura B



Figura C

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

Siga las instrucciones 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. Ver Figura D No exhale en la boquilla. Ponga la boquilla entre sus labios. Ver Figura E. Inhale rápida y profundamente del **DISKUS**. No inhale por la nariz.



Figura D



Figura E

- 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. Ver **Figura F**. Asegúrese de que el **DISKUS** haga clic al cerrarse y ya no se pueda ver la boquilla.



Figura F

- El **DISKUS** ya está listo para que usted tome su siguiente dosis dentro de 12 horas aproximadamente. Cuando 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. Ver Figura G



Figura G

¿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. Ver figura H.



Figura H

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** habrá el
- **No** lave el **DISKUS**.
- Guarde siempre el **DISKUS** en un lugar seco.
- **No** use el **DISKUS** con un dispositivo espaciador.