
Seretide

Evohaler

Versión GDS35/IPI19

Seretide Evohaler

Salmeterol/propionato de fluticasona

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada disparo individual de **SERETIDE** proporciona:

Xinafoato de salmeterol equivalente a 25 microgramos de salmeterol y 50, 125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona.

Presentación Farmacéutica

Aerosol para inhalación.

Detalles Clínicos

Indicaciones

Asma (ENFERMEDAD Obstrucciona Reversible de las Vías Aéreas)

SERETIDE está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstrucciona Reversible de las Vías Aéreas).

Esto puede comprender:

- Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.
- Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con corticosteroides inhalado.
- Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica (EPOC)

SERETIDE está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstrucciona crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema, y se ha demostrado que reduce la tasa de mortalidad por todas las causas.

Posología y Administración

SERETIDE EVOHALER es solamente para inhalación.

Se debe concientizar a los pacientes de que **SERETIDE EVOHALER** debe ser usado con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un doctor, de modo que la potencia de **SERETIDE** que estén recibiendo siga siendo la óptima, y que sólo se cambie de acuerdo con el asesoramiento del doctor.

ASMA (Enfermedad Obstrucciona Reversible de las Vías Aéreas)

La dosis debe ser ajustada a la más baja con la que se mantenga el control eficaz de los síntomas. Donde el control de los síntomas se mantenga con **SERETIDE** dos veces al día, el ajuste a la mínima dosis eficaz podría incluir la administración de **SERETIDE** una vez al día.

Se les debe administrar a los pacientes la potencia de **SERETIDE** que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticosteroide inhalado, la sustitución por **SERETIDE** con una dosis del corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma. Para los pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por **SERETIDE** podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma. Para información adicional, favor de consultar la sección de 'Farmacodinamia'.

Dosis Recomendada

Adultos y Adolescentes de 12 y Más Años de Edad

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

ó

dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

ó

dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Niños de 4 y Más Años de Edad

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos disponibles acerca del uso de **SERETIDE** en niños menores de 4 años de edad.

Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica (EPOC)

Para los pacientes adultos la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día. Se ha demostrado que **SERETIDE ACCUHALER/DISKUS** reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día (ver Estudios Clínicos).

Grupos Especiales de Pacientes

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con deterioro renal o hepático.

Contraindicaciones

SERETIDE está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias y Precauciones

SERETIDE EVOHALER no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de **SERETIDE** no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con **SERETIDE** no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con **SERETIDE** se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (ver Reacciones Adversas). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, **SERETIDE** debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tirototoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón **SERETIDE** debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto **SERETIDE** debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con **SERETIDE** es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales (ver *Sobredosis*). Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides (ver *Sobredosis*).

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa (ver *Reacciones Adversas*) y esto debería ser considerado cuando se prescriba **SERETIDE** a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, ha habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide (ver *Interacciones*).

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a **SEREVENT**. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con **SEREVENT**. (véanse *Interacciones* y *Farmacocinética*).

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP **ACCUHALER/DISKUS** o **EVOHALER** debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario. (véase *Reacciones Adversas*).

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia. (véase *Reacciones Adversas*).

Interacciones

Se debería evitar el uso de beta-bloqueadores, tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones apremiantes para usarlo.

En circunstancias normales, después de la administración de dosis inhaladas se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. En consecuencia, es improbable que se presenten interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un inhibidor sumamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, lo cual resulta en un decremento notable de las concentraciones séricas de cortisol. Durante el uso postcomercialización, ha habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a

menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

Los estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) de la exposición sistémica al propionato de fluticasona sin reducciones notables de las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda proceder con cuidado cuando se coadministren inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (por ejemplo, ketoconazol) pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y SEREVENT produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

Embarazo y Lactancia

No hay datos en acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona o xinafoato de salmeterol en la fertilidad de machos o hembras.

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros corticosteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo (véase Farmacodinámica).

Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con los fármacos individuales o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores beta₂-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide. La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas.

Las concentraciones de salmeterol y propionato de fluticasona en el plasma consecutivas a la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto es confirmado por estudios en animales lactantes, en los que se midieron bajas concentraciones de los fármacos en la leche. No hay datos disponibles sobre la leche materna humana.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria

No se han hecho estudios específicos del efecto de **SERETIDE** sobre las actividades mencionadas, pero la farmacología de ambos componentes activos indica que no tendrán ningún efecto.

Reacciones Adversas

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥ 1/100 a < 1/10), poco comunes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy raras (< 1/10000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos

Infecciones e Infestaciones

Comunes Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).
Raros Candidiasis Esofágica

Trastornos del Sistema Inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad:
Poco comunes Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.
Raros Reacciones anafilácticas

Trastornos Endocrinos

Posibles efectos sistémicos incluyen (véase Advertencias y Precauciones):
Poco comunes Cataratas
Raros Glaucoma

Trastornos del Metabolismo y Nutrición

Poco comunes Hiperglucemia.

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes Ansiedad, trastornos del sueño.
Raros Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de Sistema Nervioso

Muy comunes Cefalea. (véase Advertencias y Precauciones).
Poco comunes Temblor. (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos Cardíacos

Poco comunes Palpitaciones (véase Advertencias y Precauciones), taquicardia, fibrilación auricular.
Raros arritmias cardíacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Comunes Ronquera/disfonía.
Poco comunes Irritación de garganta.

Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo

Poco comunes Contusiones.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Comunes Calambres musculares, artralgia.

Datos Post-mercadeo

Trastornos del Sistema Inmunológico

Reacciones por hipersensibilidad como:

Raras Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.

Trastornos Endocrinos

Posibles efectos sistémicos incluyen (véase Advertencias y Precauciones):

Raros Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Raros Broncoespasmo paradójico (véase Advertencias y Precauciones)

Sobredosis

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con **SERETIDE**, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los síntomas esperados y los signos de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta₂-adrenérgica excesiva, incluyendo temblor fino, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipokalemia. No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas puede resultar en supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días.

Si se continúa la administración de dosis de **SERETIDE** más altas que las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se presente supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual se ha presentado principalmente en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de **SERETIDE** más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad (ver *Posología y administración*).

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Asma

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticosteroides inhalados.

Seguridad y Eficacia de Salmeterol-PF versus PF solo en Asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticosteroides sistémicos).

Un total de 11679 y 6208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente).

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	P Solo (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	PF Solo (n = 3101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.
^b Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo, solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF Solo (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	FP Solo (n = 3101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5834)	PF Solo (n = 5845)	Salmeterol-PF (n = 3107)	FP Solo (n = 3101)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Estudio de Doce Meses

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de **SERETIDE** contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'^{***} o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con **SERETIDE** lograron un asma 'bien controlada'[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con **SERETIDE** lograron el 'control total'^{***} del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con **SERETIDE** en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con **SERETIDE** fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
- El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con **SERETIDE**, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta₂; de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

^{***}Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejoras de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con **SERETIDE** en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con **SERETIDE** mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con **SERETIDE** en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

EPOC

Pacientes Sintomáticos con EPOC sin Restricciones para 10% de Reversibilidad con un Agonista Beta₂-de Corta Acción

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de **SERETIDE** en dosis de 50/250 y 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. También hubo mejoría significativa del estado de salud.

Pacientes con EPOC Sintomáticos que Demostraron Menos de 10% de Reversibilidad con un Agonista beta₂-de Corta Acción

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han demostrado que el uso regular de **SERETIDE** en dosis de 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. Durante un periodo de 12 meses, el riesgo de exacerbaciones de la EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales se redujeron significativamente. También hubo mejoras significativas del estado de salud.

SERETIDE de 50/500 microgramos fue eficaz en mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir el riesgo de las exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores como en exfumadores.

Estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC])

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de **SERETIDE ACCUHALER/DISKUS** dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en **ACCUHALER/DISKUS** dos veces al día, 500 microgramos de PF en **ACCUHALER/DISKUS** dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con **SERETIDE** frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 [†]
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A
1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo				

Durante los 3 años de tratamiento, **SERETIDE** redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, p=0.031) en la comparación de **SERETIDE** frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con **SERETIDE**.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; p<0.001), en comparación con el placebo. **SERETIDE** redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, p=0.002), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, p=0.024). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; p<0.001) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; p<0.001), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con **SERETIDE**, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; p<0.001), de -2.2 unidades (p<0.001) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades (p=0.017) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF₁ fueron superiores en los sujetos tratados con **SERETIDE** que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; p<0.001). Además, **SERETIDE** fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF₁ (diferencia promedio de 50 mL, p<0.001 en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, p<0.001 en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con **SERETIDE** (Índice de riesgo en la comparación **SERETIDE** frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, p<0.001). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con **SERETIDE**. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió **SERETIDE**; Índice de riesgo en la comparación **SERETIDE** frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, p=0.248). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación Conteniendo Propionato de Fluticasona en Asma Durante el Embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMS después de la exposición durante el primer trimestre por PF inhalados solos y **SERETIDE** relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMS; 1612 (30%) fueron expuestos a PF o **SERETIDE** de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMS. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMS durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 - 2.3) para expuestas a PF vs no expuestas a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 - 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMS después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus **SERETIDE**. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Mecanismo de Acción

SERETIDE contiene salmeterol y propionato de fluticasona, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y evita las exacerbaciones de la enfermedad. **SERETIDE** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo tratamiento con administración concurrente de un beta-agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se discuten los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol

El salmeterol es un agonista de los receptores adrenérgicos beta₂, selectivo, de acción prolongada (12 horas), con una cadena lateral larga que se fija al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, de por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los agonistas beta₂ convencionales de corta acción.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂.

En el hombre, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y de fase tardía a los alérgenos inhalados; esta última con una persistencia de más de 30 horas después de una sola dosis cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. La administración de dosis únicas de salmeterol atenúa la hiperresponsividad bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero su significado clínico total todavía no está claro. Este mecanismo es diferente al efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de Fluticasona

El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoides en los pulmones, lo cual resulta en reducción de los síntomas y las exacerbaciones del asma, sin los efectos adversos observados cuando se administran corticosteroides en forma sistémica.

La producción diaria de las hormonas corticosteroides generalmente permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento crónico con el propionato de fluticasona inhalado, incluso con las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después del cambio de otros esteroides inhalados al propionato de fluticasona, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente en el pasado y en el presente de esteroides orales, lo cual demuestra el retorno de la función adrenal normal bajo el tratamiento con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, medida por medio de un incremento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, cualquier deterioro residual de la reserva adrenal

resultante del tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable y se debe tener presente (ver *Advertencias y precauciones*).

Farmacocinética

No hay evidencia en sujetos animales o humanos de que la administración concurrente de salmeterol y propionato de fluticasona por la vía inhalada afecte la farmacocinética de cualquiera de los dos componentes. Por lo tanto, para propósitos farmacocinéticos cada componente puede ser considerado en forma separada.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, entrecruzado, controlado con placebo y realizado en 15 sujetos sanos, la coadministración de SEREVENT (50 mcg administrados dos veces al día por inhalación) y el inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg administrados una vez al día vía oral), durante 7 días, produjo un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC). No hubo aumento alguno en la acumulación de salmeterol cuando se administraron dosis repetidas. Tres sujetos fueron retirados del tratamiento concomitante con SEREVENT y ketoconazol debido a que experimentaron una prolongación en el intervalo QTc, o palpitaciones con taquicardia sinusal. En los 12 sujetos restantes, la coadministración de SEREVENT y ketoconazol no produjo efectos clínicamente significativos en la frecuencia cardíaca, el potasio sanguíneo o la duración del intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones e Interacciones)

Salmeterol

El salmeterol actúa localmente en el pulmón; por lo tanto, las concentraciones plasmáticas no constituyen una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se dispone de información limitada sobre la farmacocinética del salmeterol a causa de la dificultad técnica para hacer ensayos del fármaco en el plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se obtienen con las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/mL o menos) que se obtienen después de la administración de las dosis inhaladas. Después de la administración regular de dosis de xinafoato de salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 nanogramos/mL. Estas concentraciones son hasta 1000 veces más bajas que las concentraciones en estado estable observadas en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos deletéreos después de la administración en forma regular de dosis a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

En un estudio *in vitro*, se demostró que el salmeterol se metaboliza ampliamente a α -hidroxisalmeterol (oxidación alifática), a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). En un estudio realizado en voluntarios sanos que recibieron dosis repetidas de salmeterol y eritromicina, no se observaron cambios clínicamente significativos en los efectos farmacodinámicos al administrar un régimen de dosificación de 500 mg de eritromicina tres veces al día. Sin embargo, en un estudio sobre interacciones de salmeterol-ketoconazol ocurrió un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol. (véase Advertencias y Precauciones e Interacciones)

Propionato de Fluticasona

La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona en cada uno de los dispositivos inhaladores disponibles ha sido estimada a partir de las comparaciones realizadas en y entre los estudios de los datos farmacocinéticos de las formulaciones inhalada e intravenosa. En sujetos adultos sanos, se ha estimado la biodisponibilidad absoluta para el propionato de fluticasona en ACCUHALER/DISKUS (7.8%), el propionato de fluticasona en Diskhaler (9.0%), el propionato de fluticasona en EVOHALER (10.9%), la combinación de salmeterol-propionato de fluticasona en Evohaler (5.3%) y la combinación de salmeterol-propionato de fluticasona en ACCUHALER/DISKUS (5.5%),

respectivamente. En los pacientes con asma o EPOC, se ha observado un grado menor de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica tiene lugar principalmente a través de los pulmones e inicialmente es rápida, pero luego es más lenta. El resto de la dosis inhalada podría ser deglutido contribuyendo en grado mínimo a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad acuosa y al metabolismo presistémico, lo cual resulta en una disponibilidad oral de menos de 1%. Hay un incremento lineal de la exposición sistémica con las dosis inhaladas crecientes. La farmacocinética del propionato de fluticasona se caracteriza por una alta eliminación plasmática (1150 mL/min), un gran volumen de distribución en estado estable (aproximadamente 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La fijación a las proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%). El propionato de fluticasona es eliminado muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo de ácido carboxílico, por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

La eliminación renal del propionato de fluticasona es insignificante (< 0.2%) y menor de 5%, como el metabolito. Se debe proceder con cuidado al coadministrar inhibidores conocidos de la isoenzima CYP3A4, pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Poblaciones de Pacientes Especiales

SERETIDE ACCUHALER/DISKUS

El análisis farmacocinético poblacional se realizó utilizando los datos obtenidos en sujetos asmáticos (nueve estudios clínicos realizados con PF y cinco estudios clínicos realizados con salmeterol) y demostró lo siguiente:

- Después de administrar **SERETIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al PF, en comparación con la administración de PF solo (100 microgramos), en adolescentes y adultos (relación de 1.52 [IC del 90% 1.08, 2.13]) y niños (relación de 1.20 [IC del 90% 1.06, 1.37]).
- En los niños que tomaron **SERETIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al PF, en comparación con los adolescentes y adultos (relación de 1.63 [IC del 90% 1.35, 1.96]).
- Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, no se observaron diferencias en los efectos producidos en el eje HHS en los estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración, en los cuales se comparó **SERETIDE** (50/100 microgramos) y PF (100 microgramos), tanto en adolescentes y adultos como en niños.
- Al administrar la dosis más alta de **SERETIDE** (50/500 microgramos), el grado de exposición al PF fue similar al observado con la dosis equivalente de PF solo.
- En los niños que tomaron **SERETIDE** (50/100 microgramos), se observó un mayor grado de exposición al salmeterol, en comparación con los adolescentes y adultos (relación de 1.23 [IC del 90% 1.10, 1.38]).

Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, no se observaron diferencias en los efectos cardiovasculares o reportes de temblores, entre adultos, adolescentes y niños, en los estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración.

Datos de Seguridad Preclínica

El xinafoato de salmeterol y el propionato de fluticasona han sido evaluados extensamente en pruebas de toxicidad en animales. Sólo se presentaron toxicidades significativas con las dosis más altas que las recomendadas para uso humano y fueron las previstas para un agonista potente de los receptores adrenérgicos beta₂ y un glucocorticosteroide. Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han mostrado toxicidad genética potencial.

En los estudios a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo tumores benignos del músculo liso del mesovario de ratas y el útero de ratones hembra.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente un riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona en dosis altas produjo algunas interacciones cardiovasculares. En ratas, la miocarditis auricular leve y la arteritis coronaria focal fueron efectos transitorios que remitieron con la continuación regular de la administración. En perros, los incrementos de la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la coadministración de ambos fármacos comparados con la administración de

salmeterol solamente. En los estudios en humanos no se han observado efectos cardíacos adversos serios clínicamente relevantes.

La coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con las dos clases de fármacos en los animales.

Se ha demostrado que el propelente HFA134a, que no es un clorofluorocarbonado (CFC), no tiene efectos tóxicos en concentraciones de vapor muy altas, muy por encima de las que probablemente sean experimentadas por los pacientes, en una amplia variedad de especies animales expuestas diariamente durante periodos de dos años.

Detalles Farmacéuticos

Lista de excipientes

HFA 134a.

Incompatibilidades

No se ha reportado ninguna.

Vida de Anaquele

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Vuelva a colocar firmemente la cubierta de la boquilla en su posición hasta que haga clic.

SERETIDE Evohaler no debe almacenarse a una temperatura superior a los 30°C.

Protéjase del hielo (escarcha) y de la luz solar directa.

Igual que con casi todas las medicaciones para inhalación envasadas en botes presurizados, el efecto terapéutico de la medicación puede disminuir cuando el bote está frío.

El bote no debe ser perforado, roto o quemado, ni siquiera cuando esté aparentemente vacío.

Naturaleza y Contenido del Envase

SERETIDE Evohaler consiste en una suspensión de salmeterol y propionato de fluticasona en el propelente HFA 134a, el cual no es un clorofluorocarburo (CFC). La suspensión está contenida en una lata de aleación de aluminio sellada con una válvula dosificadora. Los botes encajan en actuadores de plástico que incorporan un orificio atomizador y están equipados con tapas protectoras contra el polvo. **SERETIDE** Evohaler ha sido formulado en tres potencias y un tamaño de envase, el cual proporciona 120 disparos por inhalador.

Instrucciones de Uso/Manejo

Como Probar su Inhalador

Antes de usarlo por primera vez o si su inhalador no ha sido utilizado durante una semana o más, quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la misma, agite bien el inhalador y dispárelo dos veces en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

Como Usar su Inhalador

- Quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la cubierta.
- Revise el interior y el exterior del inhalador, incluyendo la boquilla, para garantizar que no contenga objetos sueltos.
- Agite bien el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto suelto, así como la mezcla uniforme de su contenido.
- Sostenga el inhalador en posición vertical entre los dedos y el pulgar, colocando el pulgar en la base, debajo de la boquilla.
- Exhale hasta donde pueda hacerlo sin sentirse mal y luego coloque la boquilla en su boca entre los dientes y cierre los labios a su alrededor pero no la muerda.
- Inmediatamente después de empezar a inhalar a través de la boca, oprima firmemente la parte superior del inhalador para liberar el salmeterol y propionato de fluticasona mientras sigue inhalando en forma constante y profunda.
- Mientras contiene la respiración, saque el inhalador de su boca y quite su dedo de la parte superior del inhalador. Siga conteniendo la respiración hasta donde pueda hacerlo sin sentirse mal.
- Para administrarse la segunda inhalación, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos 3 a 7.
- Después enjuague su boca con agua y escupa esta.
- Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla en su lugar empujándola firmemente hasta que quede fija en su posición, lo cual será indicado por un chasquido.

Importante

No se apresure en las etapas 5, 6 y 7. Es importante que empiece a inhalar tan lentamente como sea posible inmediatamente antes de operar su inhalador. Practique enfrente de un espejo durante las primeras veces. Si ve "rocío" que sale de la parte superior de su inhalador o los lados de su boca, debe empezar otra vez a partir de la etapa 2.

Si su doctor le ha dado instrucciones diferentes para usar su inhalador, haga favor de seguir las cuidadosamente. Digale a su doctor si tiene algún problema.

Niños

Los niños pequeños pueden necesitar ayuda y podría ser necesario que un adulto opere el inhalador para ellos. Se debe alentar al niño para que exhale, y opere el inhalador inmediatamente después que empiece a inhalar. Practiquen la técnica juntos. Los niños mayores o las personas con manos débiles deben sostener el inhalador con las dos manos. Deben colocar los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y ambos pulgares en la base, debajo de la boquilla.

Limpieza

Su inhalador debe limpiarse por lo menos una vez a la semana.

- Quite la cubierta de la boquilla.
- No saque el bote del cuerpo de plástico del inhalador.
- Frote el interior y el exterior de la boquilla y el cuerpo de plástico del inhalador con un trapo seco, un pañuelo desechable o una torunda de algodón.
- Vuelva a colocar en su lugar la cubierta de la boquilla.

NO PONGA EL BOTE METÁLICO DENTRO DEL AGUA.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número **GDS35/IP119**
Fecha de la emisión **11 abril 2018**

Las marcas registradas son propiedad o se manejan bajo licencia del grupo de compañías de GSK.