

---

# Seretide

## Evohaler

Versión GDSv37/IPIv20

# 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.

## Información Clínica

### Indicaciones

**Asma (ENFERMEDAD Obstrucciona Reversible de las Vías Aéreas)**

#### Forma Farmacéutica

Aerosol para inhalación

**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 un corticosteroide 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 tirotoxicosis.

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 corticoesteroide.

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<sub>max</sub> 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 corticoesteroides 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 beta<sub>2</sub>-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 Cardiacos

Poco comunes Palpitaciones (véase Advertencias y Precauciones), taquicardia, fibrilación auricular.  
Raros arritmias cardiacas 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 beta<sub>2</sub>-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 períodos 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 períodos 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 corticoesteroides 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, intubación 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 corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides 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) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.  
<sup>b</sup> 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%)



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 SERETIDE (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<sub>max</sub> 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 SERETIDE 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 SERETIDE 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  $\alpha$ -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.

## Información 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 beta<sub>2</sub> 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.

## Información Farmacéutica

### Lista de excipientes

HFA 134a.

### Vida de Anaquel

La fecha de caducidad está indicada en el envase.

### Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

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

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.

Recipiente presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. El recipiente 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.

### Incompatibilidades

No se ha reportado ninguna.

## Uso y 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 hacerla 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 apure 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 seguirlas cuidadosamente. Dígame 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** GDSv37/IPIv20  
**Fecha de emisión** 15diciembre2020

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