

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**SERETIDE AEROSOL PARA INHALACIÓN**

Salmeterol/Fluticasona propionato

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS DIVISION PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
27 NOV 2012
N° Ref.: MT 402946/12 N° Registro: F-7530/11 Firma Profesional: <i>[Firma]</i>

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

SERETIDE AEROSOL PARA INHALACIÓN

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada inhalación de SERETIDE suministra:

Salmeterol xinafoato equivalente a 25 microgramos de salmeterol y 50, 125 ó 250 microgramos de fluticasona propionato. ~~Envase para 120 dosis.~~

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Aerosol para inhalación.

**4. DETALLES CLÍNICOS**

**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

~~ASMA (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Respiratorias Aéreas) (EORVR)~~

SERETIDE® está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas) ~~de mantenimiento de pacientes asmáticos, en donde el empleo de una combinación (broncodilatador y corticosteroide inhalado) es apropiado.~~

Esto puede incluir:

Pacientes bajo dosis efectivas de mantenimiento de beta  $\beta$  agonistas de larga actuación y de corticosteroides inhalados.

GDS2830/IP14314 -08.0605.201012

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

Pacientes que presentan síntomas bajo la terapia actual con corticosteroides inhalados.

Pacientes bajo terapia regular con broncodilatadores que requieren corticosteroides inhalados.

### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

**SERETIDE** Aerosol para inhalación está indicado para el tratamiento de mantención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

***Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 25/125 mcg y 25/250 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC***

### 4.2. ~~Posología y Administración~~ Dosis y Modo de Administración

**SERETIDE** Aerosol es exclusivamente para inhalación oral.

Los pacientes deben estar enterados que para lograr el beneficio óptimo, **SERETIDE** Aerosol debe usarse regularmente, incluso durante los periodos asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, para que la potencia de **SERETIDE** que están recibiendo permanezca óptima y solamente se cambie por recomendación médica.

### ~~ASMA (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas Respiratorias (EORVR))~~

La dosis debe ser ajustada titularse a la dosis mínima con la cual se mantiene el control eficaz de los síntomas. Cuando este control se mantiene con la potencia más baja de **SERETIDE** dos veces al día, la titulación a la dosis efectiva más baja puede incluir la administración de **SERETIDE** una vez al día, cuando el paciente requiera de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada o bien, el siguiente paso puede ser incluir una prueba con un corticosteroide para inhalación solo. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debe ser administrada por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

**la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.**

Los pacientes deben recibir la potencia de **SERETIDE** que contenga la dosis adecuada de fluticasona propionato para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente no está siendo controlado en forma adecuada con una monoterapia de corticosteroide inhalado, la sustitución por **SERETIDE** con una dosis de corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma.

Para los pacientes cuyo control de 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 Recomendadas:

**Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad:**

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

o

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

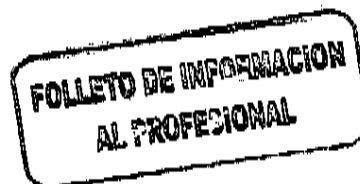
o

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

**Adultos a partir de 18 años de edad:**

~~El doblar la dosis de Salmeterol/PF en adultos a partir de 18 años hasta por 14 días tiene seguridad y tolerabilidad comparables a la dosis diaria regular dos veces al día y se puede tomar en consideración cuando los pacientes requieran terapia adicional de corto plazo (hasta 14 días) con corticosteroide inhalado como se indica en las directrices para el tratamiento del asma.~~

GDS2830/IPI4314 -08.0605.204912



Ref.: MT402946 /12

Reg.ISP N°: F-7530/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

**Niños a partir de 4 años edad:-**

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

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

No se tienen datos disponibles del uso de **SERETIDE** en niños menores de 4 años de edad.

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

***Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 25/125 mcg y 25/250 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC***

Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 mcg de salmeterol/fluticasona propionato, dos veces al día. ~~A una dosis de 50/500 microgramos, **SERETIDE** ha mostrado reducir la mortalidad por toda causa (ver Estudios Clínicos).~~

**Grupos especiales de pacientes:**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**4.3. Contraindicaciones**

**SERETIDE** está contraindicado en los pacientes con una historia de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

**4.4. Advertencias y Precauciones**

**El manejo del asma debe realizarse de acuerdo con un programa por etapas, y la respuesta del paciente debe monitorearse clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.**

**SERETIDE** no se recomienda para el alivio de los síntomas agudos, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta (como el salbutamol). Debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

advertirse a los pacientes que en todo momento tengan a la mano su medicamento de rescate ~~para la crisis de asma aguda.~~

~~El uso de dosis crecientes de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro del control, y los pacientes deben ser evaluados por un médico.~~

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es una amenaza potencial para la vida, y el paciente debe ser evaluado por un médico. Se debe poner atención en el uso de dosis crecientes del corticosteroide. Además, cuando la dosis actual de **SERETIDE** no ha podido lograr el control adecuado del asma ~~la EOPVR~~, el paciente debe ser evaluado por un médico.

~~Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroideos, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección.~~

El tratamiento con **SERETIDE** no debe interrumpirse repentinamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; la terapia debe disminuirse progresivamente bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática de base, por lo que la interrupción o disminución del tratamiento 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.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, **SERETIDE** debe administrarse con precaución en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o inactiva.

**SERETIDE** debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

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.

Es importante destacar que con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente si éste está prescrito en dosis altas y por tiempo prolongado, pueden presentarse efectos sistémicos; sin embargo, estos efectos son mucho menos frecuentes que los observados con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma ~~ECRVR~~ 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 el monitoreo regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

~~Algunos individuos pueden mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.~~

Debido a la posibilidad de una respuesta adrenal insuficiente, los pacientes cuya terapia se cambia de un esteroide oral a fluticasona propionato inhalado deben ser tratados con especial cuidado, y la función adenocortical debe monitorearse regularmente.

Después de la introducción de fluticasona propionato inhalado, la interrupción de la terapia sistémica debe realizarse gradualmente, y debe recomendarse a los pacientes que porten consigo una tarjeta de advertencia de uso de esteroides que indique la posible necesidad de terapia adicional en casos de estrés.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

En muy raras ocasiones han habido reportes de aumento en la glicemia (ver reacciones adversas) y esto debería ser considerado en el momento en que se prescriba **SERETIDE** a un paciente con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones farmacológicas 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*).

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de **SEREVENT** (un componente de **SERETIDE**) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con **SEREVENT**. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con **SEREVENT**, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves o muertes relacionadas con **SEREVENT** en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma (véase Estudios Clínicos).

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 (por ejemplo: ketoconazol) con **SEREVENT** (Véanse Interacciones y farmacocinética).

~~Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA) son utilizados para disminuir la frecuencia de los episodios asmáticos; sin embargo, estos medicamentos pueden incrementar la posibilidad de episodios severos de asma, pudiendo incluso ocasionar la muerte. En un estudio clínico efectuado en pacientes asmáticos, se observó un número mayor de muertes debidas a esta patología, en aquellos pacientes que recibieron LABA además de su tratamiento convencional, en comparación con los pacientes que recibieron placebo más su tratamiento convencional.~~

GDS2830/IP14314 -08.0605.201012

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~Estos medicamentos (LABA) no deben ser usados como medicamentos de primera línea para el tratamiento del asma. Estos medicamentos deben ser agregados al tratamiento convencional sólo si las otras terapias no controlan adecuadamente el asma, incluyendo el uso de corticoides en dosis bajas o medias.~~

~~Se debe instruir a los pacientes de no usar estos medicamentos para tratar las sibilancias repentinamente y recalcar el uso de broncodilatadores de acción corta para estos casos. Recalcar, además, que la suspensión de estos medicamentos debe ser sólo bajo supervisión médica.~~

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/Fluticasona Propionato en Diskus o Aerosol para inhalación, 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 palpitations subjetivas, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia (Véase Reacciones Adversas).

### **4.5. Interacciones Medicamentosas y Otros Tipos de Interacciones**

Deben evitarse los  $\beta$  bloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

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 farmacológica 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 fluticasona propionato, lo cual resulta en una disminución notable de las concentraciones séricas de cortisol. Existen reportes de interacción postcomercialización clínicamente significativos entre la fluticasona intranasal y el ritonavir ~~postcomercialización clínicamente significativos~~, produciendo efectos sistémicos



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

del corticosteroide ~~significativos~~, tales como, síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar la combinación fluticasona propionato y ritonavir salvo que el ~~les~~ beneficio potencial supere ~~a~~ los riesgos ~~aumentados~~ de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos.

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

La coadministración de ketoconazol y ~~SEREVENT-SERETIDE~~ produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1,4 veces la Cmax y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

### 4.6. Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o el niño.

No se tiene experiencia suficiente con el uso del salmeterol xinafoato y fluticasona propionato durante el embarazo y la lactancia en humanos.

Los estudios de toxicidad reproductora en animales, ya sea con cada fármaco solo o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados para los niveles de exposición sistémica excesiva a un agonista  $\beta_2$  adrenérgico potente y a un glucocorticosteroide.

Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y fluticasona propionato después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas, y por tanto es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, en los cuales se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche. No se tienen datos para la leche materna humana.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

**4.7. Efectos en la Habilidad para Conducir y Usar Maquinarias**

No se han realizado estudios específicos del efecto de **SERETIDE** en las actividades indicadas anteriormente, pero la farmacología de ambos principios activos indica que no tendrán ningún efecto.

**4.8. Efectos Adversos**

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 ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). 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.

~~Como **SERETIDE**<sup>®</sup> contiene salmeterol y fluticasona propionato, puede esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay incidencia de eventos adversos adicionales después de la administración conjunta de los dos compuestos.~~

~~Al igual que con otras terapias de inhalación, después de la administración de la dosis puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias. Esto debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Salmeterol/Fluticasona propionato Inhalador debe interrumpirse inmediatamente, el paciente debe ser evaluado, y si es necesario, debe instituirse una terapia alternativa. A continuación se mencionan los eventos adversos que se han asociado con salmeterol o con fluticasona propionato:~~

**Datos de los Estudios Clínicos**

*Infecciones e infestaciones*

*Comunes:* Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

*Trastornos del sistema inmunológico*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

*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.

*Poco comunes:* Temblor.

*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/disfonia.



Ref.: MT402946 /12

Reg.ISP N°: F-7530/11

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

*Poco comunes:* Irritación de garganta.

*Trastornos de piel y tejido subcutáneos*

*Poco comunes:* Contusiones.

*Trastornos músculo-esqueléticos 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):

*Raras:* 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*

*Raras:* Bronco-espasmo paradójico (véase Advertencias y Precauciones)

#### **Salmeterol:**

~~Se han reportado los efectos farmacológicos secundarios del tratamiento con un  $\beta_2$  agonista, como temblores, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser pasajeros y a disminuir con la terapia regular.~~

~~Pueden ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia y extrasístoles supraventriculares), generalmente en pacientes susceptibles.~~

~~En muy raras ocasiones, ha habido reportes de artralgia.~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~En muy raras ocasiones ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas como edema y angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han producido reportes no comunes de exantema.~~

~~Ha habido reportes de irritación orofaríngea.~~

~~Ha habido reportes raros de calambros musculares.~~

~~Ha habido reportes de hiperglicemia en raras ocasiones.~~

### **Fluticasona propionato:**

~~En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (hongos) en boca y garganta.~~

~~Se han producido reportes poco comunes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. También se han comunicado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambas cosas) y, muy raramente, reacciones anafilácticas.~~

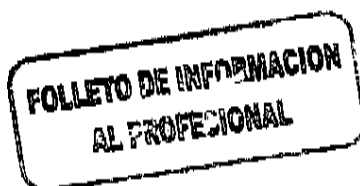
~~Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse con gárgaras de agua después de usar salmeterol/fluticasona propionato inhalador. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica durante el uso continuo de salmeterol/fluticasona propionato inhalador.~~

~~Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. En raras ocasiones ha habido casos de hiperglicemia (vea 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso).~~

~~En muy raras ocasiones se han reportado casos de ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad o irritabilidad (predominantemente en niños).~~

### **Estudios clínicos con salmeterol/fluticasona propionato:**

GDS2830/IP14314 -08.0605.204012



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~Se han presentado reportes poco comunes de contusiones.~~

~~Comúnmente se reportaron los siguientes efectos adversos:~~

~~Ronquera/disfonia, irritación de la garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitaciones.~~

~~Reportes de efectos no deseados en el periodo después de la comercialización de la combinación de Salmeterol/ fluticasona propionato:~~

~~Se han comunicado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad cutánea. Además, se han reportado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo.), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo) y, muy raramente, reacciones anafilácticas.~~

~~En muy raras ocasiones se han reportado casos de ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad o irritabilidad (predominantemente en niños).~~

~~En muy raras ocasiones, también ha habido reportes de hiperglicemia.~~

### 4.9. Sobredosificación

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

Los signos y síntomas esperados por sobredosificación con salmeterol son los típicos de una excesiva estimulación  $\beta_2$  adrenérgica, incluidos temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la presión arterial sistólica e hipopotasemia hipokalemia. ~~Los antídotos preferidos son los agentes  $\beta$  bloqueadores cardiosselectivos, los cuales deben usarse con precaución en los pacientes con una historia de broncoespasmo. Si la terapia con **SERETIDE** debe interrumpirse debido a la sobredosificación del componente  $\beta$  agonista del medicamento, deben considerarse las medidas adecuadas para la terapia de reemplazo con corticosteroides. 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.~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

La inhalación de dosis de fluticasona propionato ~~per-arriba de~~ superiores a las dosis recomendadas puede causar 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 de fluticasona propionato 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 (~~Vea 4.2~~ Veáanse dosis y modo de administración).

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

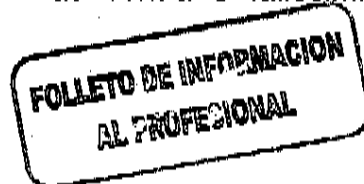
#### 5.1. Propiedades Farmacodinámicas

##### Estudios clínicos realizados con **SEREVENT**

###### *Asma*

El Estudio Multicéntrico sobre Asma realizado con Salmeterol (SMART por sus siglas en inglés [Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial]) fue un estudio a gran escala realizado en los Estados Unidos en el que se comparó la seguridad de **SEREVENT** y la de placebo como terapia adicional a la terapia usual del paciente. En este estudio no se detectaron diferencias significativas en el criterio principal de valoración que consistió en una combinación del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y el número de eventos respiratorios que pusieron en riesgo la vida del paciente. Este estudio mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo **SEREVENT** (13 fallecimientos de 13176 pacientes tratados con **SEREVENT** por 28 semanas contra 3 fallecimientos de 13179 pacientes

GDS2830/IP14314 -08.0605.201012



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

tratados con placebo). El estudio no fue diseñado para valorar el impacto del uso concurrente de una terapia con corticoesteroides inhalados. Sin embargo, en los análisis post-hoc se demostró que no existió una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a los muertes relacionadas con el asma para aquellos pacientes que utilizaban corticoesteroides inhalados en la línea basal (4/6127 pacientes en el grupo de **SEREVENT** contra 3/6138 pacientes en el grupo de placebo). El número de muertes relacionadas con el asma en aquellos grupos que no usaban corticoesteroides inhalados fue de 9/7049 pacientes en el grupo de **SEREVENT** contra 0/7041 pacientes en el grupo de placebo. Adicionalmente, en un meta análisis de 42 estudios clínicos que involucraron un total de 8030 pacientes bajo tratamiento con **SERETIDE** y 7925 pacientes bajo tratamiento con **FLIXOTIDE** no se demostró una diferencia significativa entre **SERETIDE** y **FLIXOTIDE** en cuanto a la incidencia de eventos graves respiratorios o en la incidencia de hospitalizaciones debidas a eventos asmáticos.

**Estudios clínicos con salmeterol/fluticasona propionato.**

**Asma**

Un estudio de doce meses, en gran escala (Como 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'<sup>\*\*\*</sup> 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'<sup>\*\*</sup> en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con **SERETIDE** lograron el 'control total'<sup>\*\*\*</sup> del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

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

El estudio GOAL también demostró que:



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

- 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; síntomas ocasionales o uso ocasional de agonistas beta<sub>2</sub> de corta acción (ABCDa) o menos de 80% del valor predicho de la función pulmonar, 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, función pulmonar de 80% o más del valor predicho, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.*

Otros dos estudios han mostrado mejorías 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 mejorías observadas con **SERETIDE** en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

### EPOC

Pacientes con EPOC sintomática no restringidos a la existencia de una reversibilidad del 10% con un agonista  $\beta_2$  de acción corta:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de **SERETIDE** 50/250 y 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la ~~dificultad para respirar~~ disnea y el uso de ~~medicamentos~~ medicación de aliviescate. También hay mejorías significativas en el estado de salud.

GDS2830/PI3314 -08.0605 201012



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

Pacientes con EPOC sintomática quienes demostraron una reversibilidad menor del 10% con un agonista  $\beta_2$  de acción corta:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han mostrado que el uso regular de **SERETIDE** 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para respirar disnea y el uso de medicamentos medicación de alivio rescate. Durante un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones de EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales. También hubo mejorías significativas en el estado de salud.

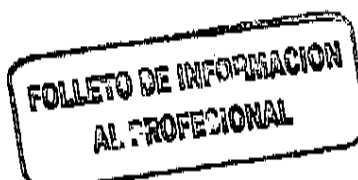
**SERETIDE** 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y para reducir el riesgo de exacerbaciones de EPOC, tanto en fumadores actuales como en ex fumadores.

### Estudio TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health):

~~El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de seguimiento para evaluar el efecto del tratamiento con **SERETIDE** 50/500 microgramos dos veces al día, salmeterol 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre la mortalidad por toda causa en pacientes con EPOC. Fueron randomizados en forma doble ciego, pacientes con EPOC moderado a severo con un VEF<sub>1</sub> basal (pre broncodilatador)  $\leq$ 60% del valor predicho normal. Durante el estudio, se les permitió a los pacientes recibir su terapia habitual para EPOC con excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga acción y corticosteroides sistémicos durante plazos prolongados. Se determinó si había sobrevivido a los tres años para todos los pacientes independientemente de si habían abandonado el tratamiento del estudio. El endpoint primario fue la reducción de la mortalidad por toda causa a los tres años con **SERETIDE** vs placebo.~~

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP-500 N=1524	<b>SERETIDE</b> 50/500 N=1522
<b>Mortalidad por toda causa a los 3 años</b>				
Número de muertes (%)	221 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	198 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (IC95%) valor de p	N/A	0,970 (0,72 - 1,06) 0,180	1,060 (0,90 - 1,27) 0,525	0,825 (0,68 - 1,00) 0,052 <sup>+</sup>
Hazard Ratio	N/A	0,932	0,774	N/A

GDS2830/IP11314 -08.0605.201012



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

<del>SERETIDE 50/500 vs componentes (ICe) valor de p</del>	<del>(0,77 — 1,13) 0,484</del>	<del>(0,64 — 0,93) 0,007</del>	
--	------------------------------------	------------------------------------	--

4. El valor de p fue ajustado en relación a los dos análisis interinos realizados a la comparación primaria de eficacia a partir de un análisis de rango logarítmico estratificado según estado de tabaquismo.

~~SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años en 17,5% en comparación con el placebo (Hazard Ratio 0,825 (IC del 95%: 0,68 — 1,00, p=0,052; todos ajustados en relación a análisis interinos). Hubo una reducción del 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años por cualquier causa con salmeterol en comparación con placebo (p=0,180) y un incremento del 6% para propionato de fluticasona en comparación con placebo (p=0,525).~~

~~Un análisis de respaldo utilizando el modelo de Riesgo Proporcional de Cox arrojó un hazard ratio de 0,811 (IC del 95%: 0,670 — 0,982, p=0,031) para SERETIDE vs placebo lo que representa un reducción del 19% en el riesgo de morir en cualquier momento durante los 3 años. El modelo realizó ajustes para importantes factores: tabaquismo, edad, sexo, región, VEF<sub>1</sub>, basal e Índice de Masa Corporal. No hubo evidencia de que el efecto del tratamiento variase con estos factores.~~

~~El porcentaje de pacientes que murieron dentro de los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue de 6,0% con placebo, 6,1% con salmeterol, 6,0% con propionato de fluticasona y 4,7% con SERETIDE.~~

~~SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones moderadas a severas en 25% (IC del 95%: 10% a 31%; p<0,001) en comparación con placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12% comparado con salmeterol (IC del: 5% a 18%, p=0,002) y en 0% comparado con propionato de fluticasona (IC del 95%: 1% a 16%, p=0,024). Salmeterol y propionato de fluticasona redujeron significativamente la tasa de exacerbaciones en comparación con el placebo en 15% (IC del 95%: 7% a 22%; p<0,001) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; p<0,001) respectivamente.~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

~~La Calidad de Vida relacionada con el Estado de Salud, medida a través del Cuestionario Respiratorio de St George's (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. La mejoría promedio durante los 3 años con **SERETIDE** en comparación con placebo fue 3,1 unidades (IC del 95%: 1,1 a 5,1;  $p < 0,001$ ), en comparación con salmeterol fue 2,2 unidades ( $p < 0,001$ ) y en comparación con propionato de fluticasona fue 1,2 unidades ( $p = 0,017$ ).~~

~~Durante el periodo de tratamiento de 3 años, los valores de VEF<sub>1</sub> fueron mayores en los sujetos tratados con **SERETIDE** que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de 93 mL, IC del 95%: 75 a 108 mL;  $p < 0,001$ ). **SERETIDE** fue también más efectivo que salmeterol o propionato de fluticasona en la mejoría de VEF<sub>1</sub> (diferencia promedio de 50 mL,  $p < 0,001$  para salmeterol y 44 mL,  $p < 0,001$  para propionato de fluticasona).~~

~~La probabilidad estimada a 3 años de sufrir neumonía reportada como evento adverso fue de 12,3% con placebo, 13,3% con salmeterol, 18,3% con propionato de fluticasona y 10,6% con **SERETIDE** (Hazard ratio para **SERETIDE** vs placebo: 1,64, IC del 95%: 1,23 a 2,01,  $p < 0,001$ ). No hubo incremento en las muertes por neumonías; las muertes durante el tratamiento que fueron adjudicadas como primariamente causadas por neumonía fueron 7 en el placebo, 9 con salmeterol, 12 con propionato de fluticasona y 8 con **SERETIDE**. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% con placebo, 5,1% con salmeterol, 5,4% con propionato de fluticasona y 6,3% con **SERETIDE**; Hazard ratio para **SERETIDE** vs placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72,  $p = 0,248$ ). La incidencia de eventos adversos relacionados con trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos del eje hipotálamo hipofisario fue baja y no hubo diferencias observadas entre los tratamientos. No hubo evidencia de incremento en eventos adversos cardíacos en los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol.~~

### Mecanismo de acción:

**SERETIDE** contiene salmeterol y fluticasona propionato, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, mientras que el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de la condición. **SERETIDE** puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes que reciben terapia con un  $\beta$  agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se comentan los mecanismos de acción de ambos fármacos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

### **Salmeterol:**

El salmeterol es un agonista selectivo  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada (12 horas) con una cadena lateral larga que se une al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina, y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, la cual dura por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los  $\beta_2$  agonistas convencionales de acción corta.

Las pruebas *In Vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación pulmonar de los mediadores de las células cebadas, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub>.

En el hombre, el salmeterol inhibe la fase temprana y tardía de la respuesta a los alérgenos inhalados; ésta última persiste durante más de 30 horas después de una dosis única, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero no está clara su significancia clínica global. Este mecanismo difiere del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

### **Fluticasona propionato:**

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

Usualmente, la producción diaria de hormonas adrenocorticales permanece dentro del rango normal durante el tratamiento crónico con fluticasona propionato inhalado, incluso a las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después de cambiar de otros esteroides inhalados, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente pasado y actual de esteroides orales, demostrando así el retorno de la función adrenal normal durante la terapia con fluticasona propionato inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, lo que se determina mediante un aumento normal en la prueba de estimulación. Sin embargo, cierta insuficiencia residual de la reserva adrenal,

GDS2830/TF4414 -08.0605.204012



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

ocasionada por un tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable, y debe tenerse en mente (vea ~~4.4~~ Veáanse Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso).

### **5.2. Propiedades Farmacocinéticas**

No hay evidencia en animales o humanos que la administración conjunta de salmeterol y fluticasona propionato a través de la ruta inhalada afecte la farmacocinética de cualquiera de los dos componentes. Por tanto, para propósitos farmacocinéticos, cada compuesto puede considerarse por separado.

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<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 **SEREVENT** y ketoconazol debido a que experimentaron una prolongación en el intervalo QTc, o palpitations 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 los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se tiene datos limitados de la farmacocinética del salmeterol, debido a la dificultad técnica para cuantificar el fármaco en plasma, por las concentraciones plasmáticas bajas que se alcanzan con las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/mL o menos) después de la dosis inhalada. Después de la dosificación regular con salmeterol xinafoato, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en el estado estacionario de aproximadamente 100 ng/mL. En los estudios de toxicidad, estas concentraciones son hasta 1000 veces menores que los niveles observados en el estado estacionario. No se han visto efectos nocivos después de la dosificación regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

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)

### Fluticasona propionato:

La biodisponibilidad absoluta de fluticasona propionato 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<sup>®</sup>/Diskus<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>/Diskus<sup>®</sup> (5,5%), respectivamente. En los pacientes con asma ~~EORVA~~ o EPOC, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones, e inicialmente es rápida y luego prolongada. El resto de la dosis inhalada puede tragarse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad en agua y al metabolismo presistémico, lo que resulta en una disponibilidad oral de menos del 1%. La exposición sistémica aumenta linealmente al aumentar la dosis inhalada. La disposición de fluticasona propionato se caracteriza por una depuración plasmática alta (1150 mL /min), un volumen grande de distribución en el estado estacionario (aproximadamente 300 L) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%). Fluticasona propionato se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito ácido carboxílico inactivo, por la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

La depuración renal de fluticasona propionato es insignificante (<0,2%), y menos del 5% se elimina en forma de metabolito. Se debe tener cuidado al administrar conjuntamente inhibidores conocidos del CYP3A4, ya que existe el potencial de una exposición sistémica aumentada al propionato de fluticasona.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

### 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 recibieron **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 recibieron **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.

### 5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

Salmeterol xinafoato y fluticasona propionato se han evaluado extensamente en estudios de toxicidad en animales. Sólo ocurrieron toxicidades significativas con



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

dosis muy superiores a las dosis recomendadas para uso en humanos, y fueron las esperadas para un agonista  $\beta_2$  adrenérgico potente y para un glucocorticosteroide.

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

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 conjunta de salmeterol y fluticasona propionato resultó en algunas interacciones cardiovasculares cuando se usaron dosis altas. En ratas, la miocarditis atrial auricular leve y la arteritis focal coronaria fueron efectos pasajeros transitorios que se resolvieron con la dosificación regular. En perros, los aumentos de la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la administración conjunta que después del salmeterol solo. En los estudios realizados en humanos no se han observado efectos cardíacos adversos severos clínicamente relevantes.

La coadministración conjunta no modificó las toxicidades en animales relacionadas con otras clases.

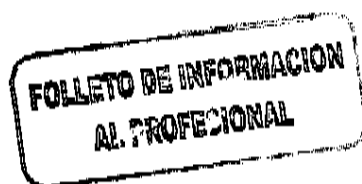
La amplia experiencia clínica con fármacos de estas clases no ha revelado evidencia que indique que los efectos sean relevantes a las dosis terapéuticas. Ni el salmeterol xinafoato ni la fluticasona propionato han demostrado algún potencial de toxicidad genética.

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.

### 6. DETALLES FARMACÉUTICOS

#### 6.1. Lista de excipientes

~~Nedflurano (HFA-134a)~~ Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

**Incompatibilidades**

No se ha reportado ninguna

**6.2. Precauciones Especiales para el Almacenamiento**

Vuelva a colocar firmemente la cubierta de la boquilla en su posición hasta que haga escuche o sienta un chasquido o "click".

**SERETIDE®** Inhalador no debe almacenarse a temperaturas sobre los 30° C.

Proteger de la congelación y de la luz solar directa.

Al igual que con la mayoría de los medicamentos inhalados en envases presurizados, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir cuando el envase está frío.

El envase no debe ser perforado, roto o quemado, incluso cuando esté aparentemente vacío.

No poner el envase metálico en agua.

**6.3. Naturaleza y Contenido del Contenedor**

**SERETIDE** consiste en una suspensión de salmeterol y fluticasona propionato 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 envases encajan en un impulsor de plástico que incorporan un orificio atomizador y están equipados con tapas protectoras contra el polvo. **SERETIDE** ha sido formulado en tres potencias y un tamaño de envase, el cual proporciona 120 dosis por inhalador.

**SERETIDE con Contador de Dosis:**

El envase trae un contador adjunto, el cual muestra cuantas dosis del medicamento quedan. El número es indicado por una ventana.

**Instrucciones de uso/manejo**

Como probar su inhalador:

GDS2830/IP14314-08.0605.201012



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN

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 una vez en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

Como usar el inhalador:

1. ~~Quite~~ Retire la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la cubierta.
2. Revise el interior y el exterior del inhalador, incluyendo la boquilla, para garantizar que no contenga objetos ~~suetos~~extraños.
3. ~~Agite bien~~ Agite ~~energicamente~~ energicamente el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto ~~suelto~~ libre, ~~así como~~ además de lograr la mezcla uniforme de su contenido.
4. ~~Sostenga~~ Mantenga el inhalador en posición vertical entre los dedos índice y el pulgar, colocando el pulgar en la base, debajo de la boquilla.
5. ~~Exhale hasta donde pueda hacerlo sin sentirse mal~~ y profundamente hasta su máxima capacidad, sin que esto le provoque malestar. Luego coloque la boquilla en su boca entre los dientes y cierre los labios ~~pero no la muerda~~ a su alrededor SIN MORDERLA (sellando la boquilla con sus labios).
6. Inmediatamente después de empezar a inhalar ~~a través de~~ por la boca, oprima firmemente la parte superior del inhalador para liberar ~~el salmeterol y propionato de fluticasona~~ la dosis de medicamento; mientras sigue inhalando en forma constante y profunda.
7. ~~Mientras contiene~~ Contenga la respiración, ~~saque~~ retirando el inhalador de su boca y ~~quite~~ sacando su dedo de la parte superior del inhalador. ~~Siga conteniendo~~ Continúe manteniendo la respiración ~~hasta donde pueda hacerlo sin sentirse mal~~ el mayor tiempo posible y luego espire lentamente por la nariz.
8. ~~Para administrarse la segunda inhalación~~ Si usted va a recibir más atomizaciones inmediatamente, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos 3 a, 4, 5, 6 y 7.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

9. Enjuague su boca con agua después de cada inhalación.
10. Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla en su lugar empujándola presionándola firmemente hasta que ~~quede fija en~~ se escuche un chasquido o "click" volviendo a su posición, ~~lo cual será indicado por un chasquido original.~~

**IMPORTANTE:-**

No se apresure en las etapas 5, 6 y 7. Es importante que empiece a inhalar tan lentamente como le sea posible inmediatamente antes de operar su inhalador.

Practique frente a un espejo durante las primeras veces. Si usted ve "roefe" "vapor" en la parte superior de su inhalador o ~~los lados~~ en la parte lateral de su boca, debe ~~empezar otra vez~~ repetir el proceso a partir de la etapa 2.

Si su ~~doctor~~ médico le ha dado instrucciones diferentes para usar su inhalador, ~~haga el favor de seguir las~~ sígalas cuidadosamente. ~~Dígale~~ Infórmele a su doctor médico tratante ~~si tiene~~ en caso de presentar algún problema con el uso del inhalador.

**Niños:**

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador se recomienda emplear un espaciador o aerocámara.

Los niños pequeños pueden necesitar ayuda y podría ser necesario que un adulto opere el inhalador para ellos. Para facilitar su uso es recomendable la utilización de una aerocámara. 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.

1. ~~Quite~~ Retire la cubierta de la boquilla.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SERETIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN**

2. No saque el bote del cuerpo de plástico del inhalador.
3. 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.
4. 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.

**Presentaciones de venta:**

**SERETIDE 25/50 mcg:** Envases conteniendo 120 inhalaciones

**SERETIDE 25/125 mcg:** Envases conteniendo 120 inhalaciones

**SERETIDE 25/250 mcg:** Envases conteniendo 120 inhalaciones

**SERETIDE no contiene alcohol en su formulación.**

**SERETIDE no deteriora la capa de ozono.**

**Número de la versión:** GDS2830/IPI4314

**SERETIDE** es una marca registrada del grupo de compañía GlaxoSmithKline.

**GlaxoSmithKline**



228