

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seretide Accuhaler 50 microgramos/100 microgramos/inhalación, polvo para inhalación.
Seretide Accuhaler 50 microgramos/250 microgramos/inhalación, polvo para inhalación.
Seretide Accuhaler 50 microgramos/500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 47 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 92, 231 ó 460 microgramos de propionato de fluticasona. Esto se corresponde con una dosis predispensada de 50 microgramos de salmeterol (como xinafoato de salmeterol) y 100, 250 ó 500 microgramos de propionato de fluticasona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis liberada contiene hasta 12,5 miligramos de lactosa (monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (pre-dispensado).

Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 28 ó 60 blisters situados de forma regular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

Seretide está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda"
- o
- pacientes adecuadamente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.

Nota: Seretide 50 microgramos/100 microgramos no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Seretide está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Forma de administración: vía inhalatoria

Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Seretide Accuhaler, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando no tengan síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de Seretide que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique por consejo médico.

Los pacientes deben recibir la dosis de Seretide que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de β_2 -agonista y/o corticosteroide.

Dosis recomendadas:

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día
o bien:
- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día
o bien:
- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la concentración más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide por vía inhalatoria.

Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β_2 de acción prolongada podrían recibir Seretide una vez al día si, a criterio de su médico, este fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. 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 la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debe administrarse por la mañana.

Se puede probar, durante un periodo de tiempo limitado, la utilización de Seretide como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderada (definidos como pacientes con síntomas diarios, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a grave) para los que es esencial un control rápido del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento

y considerar si los pacientes deben ser tratados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les esté disminuyendo el tratamiento.

No se ha observado un beneficio claro al compararlo con propionato de fluticasona inhalado en monoterapia, usado como terapia inicial de mantenimiento, cuando no se cumplen uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Seretide no está destinado al tratamiento inicial del asma leve. Seretide en dosis de 50 microgramos/100 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave; se recomienda establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave.

Población pediátrica

Niños de 4 años en adelante:

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

La dosis máxima permitida en niños es de 100 microgramos de propionato de fluticasona administrado dos veces al día a través de Seretide Accuhaler.

No se dispone de datos acerca del uso de Seretide en niños menores de 4 años.

EPOC

Adultos:

- Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Poblaciones especiales:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para usar Seretide en pacientes con insuficiencia hepática.

Utilización del Accuhaler:

El dispositivo se abre y se prepara deslizando la palanca. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación. Posteriormente cerrar el dispositivo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Empeoramiento de la enfermedad

Seretide Accuhaler no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción. Se debe advertir a los

pacientes de que lleven en todo momento su inhalador para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Seretide durante una exacerbación, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Seretide pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con Seretide.

El aumento en la necesidad de utilizar la medicación de rescate (broncodilatadores de acción corta) o la disminución en la respuesta a la medicación de rescate indica un empeoramiento en el control, por lo que los pacientes deben ser examinados por un médico.

Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que se le debe hacer una evaluación inmediata. Debe considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea.

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Seretide. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Seretide (ver sección 4.2).

Para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones, normalmente está indicado un tratamiento con corticosteroides sistémicos, por lo que se les debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si notan que los síntomas empeoran con Seretide.

El tratamiento con Seretide no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico.

Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, Seretide se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente y con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo en las vías respiratorias. Si está indicado, se debe establecer rápidamente el tratamiento apropiado.

Efectos Cardiovasculares

Raramente, Seretide puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a dosis terapéuticas elevadas. Seretide debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves o alteraciones del ritmo cardíaco y en pacientes con, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocaliemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

Hiper glucemia

Se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.8), lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Seretide Accuhaler, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han notificado efectos adversos farmacológicos del tratamiento con agonistas β_2 , tales como temblor, palpitations y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

Excipientes

Seretide Accuhaler contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de lactosa. Esta cantidad normalmente no causa problemas a la gente intolerante a la lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (para mayor información sobre los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes ver la sección “Población Pediátrica” más adelante). **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona superiores a 500 microgramos e inferiores a 1.000 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deben reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que recibían terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Por lo tanto, se debe tratar con especial precaución a estos pacientes y se debe

monitorizar su función suprarrenal de forma regular. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica aumenta significativamente la exposición sistémica a salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol (ver sección 4.5).

Alteraciones visuales

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

Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente ≥ 1.000 microgramos/día) pueden estar, en particular, en situación de riesgo. Pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, crisis suprarrenal aguda y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se debe considerar remitir a los niños o adolescentes a un especialista en neumología pediátrica.

Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. **Se debe reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.**

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los β bloqueantes adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto del salmeterol. Debe evitarse la utilización de fármacos β bloqueantes tanto selectivos como no selectivos a menos que haya razones que obliguen a ello.

Como resultado de la terapia β_2 agonista, puede aparecer hipocaliemia potencialmente grave. Se debe tener especial precaución en asma agudo y grave ya que este efecto puede ser potenciado por un tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos.

El uso concomitante de otros fármacos que contengan agonistas β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Propionato de fluticasona

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo CYP 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona intranasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor del citocromo CYP 3A4) puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoide.

En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición de propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol y productos que contienen cobicistat o con inhibidores moderados

del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se deben evitar estas combinaciones, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Salmeterol

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 7 días, produjo un aumento significativo de la exposición de salmeterol en plasma (1,4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC). Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de otros efectos sistémicos del tratamiento con salmeterol (p.ej. prolongación del intervalo QTc y palpitaciones) en comparación con el tratamiento con salmeterol o ketoconazol solo (ver sección 4.4).

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y los niveles de potasio y glucosa en sangre. La administración concomitante con ketoconazol no aumentó la semivida de eliminación de salmeterol ni aumentó la acumulación de salmeterol con dosis repetidas.

Se debe evitar la administración concomitante de ketoconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos adversos sistémicos del tratamiento con salmeterol. Es probable que exista un riesgo similar de interacción con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, telitromicina, ritonavir).

Inhibidores moderados del CYP3A4

La administración conjunta de eritromicina (500 mg tres veces al día por vía oral) y salmeterol (50 microgramos dos veces al día por vía inhalatoria) en 15 sujetos sanos durante 6 días produjo un aumento pequeño, pero no estadísticamente significativo, de la exposición de salmeterol (1,4 veces la C_{max} y 1,2 veces el AUC). La administración concomitante con eritromicina no se asoció con ningún efecto adverso grave.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que Seretide no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos y glucocorticosteroides (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de Seretide a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

Se desconoce si salmeterol y propionato de fluticasona/metabolitos se excretan en la leche materna.

Los estudios han demostrado que salmeterol y propionato de fluticasona, y sus metabolitos, se excretan en la leche de ratas lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos lactantes/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Seretide tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos en humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales no mostraron efectos del salmeterol o propionato de fluticasona en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Seretide Accuhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Como Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos.

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas con salmeterol/propionato de fluticasona, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias se han identificado a partir de los datos de ensayos clínicos. No se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo.

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía (en pacientes con EPOC) Bronquitis Candidiasis esofágica	Frecuentes Frecuentes ^{1,3,5} Frecuentes ^{1,3} Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo) Síntomas respiratorios (disnea) Síntomas respiratorios (broncoespasmo) Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso	Raras ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia Hiperglucemia	Frecuentes ³ Poco frecuentes ⁴
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Trastornos del sueño Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes ¹ Poco frecuentes

Trastornos oculares	Cataratas Glaucoma Visión borrosa	Poco frecuentes Raras ⁴ No conocida ⁴
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles) Fibrilación auricular Angina de pecho	Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Irritación de garganta Ronquera/disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes ^{2,3} Frecuentes Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Raras ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes ^{1,3} Frecuentes Frecuentes

1. Notificado frecuentemente con placebo
2. Notificado muy frecuentemente con placebo
3. Notificado durante un estudio de EPOC de 3 años
4. Ver sección 4.4
5. Ver sección 5.1

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Se han comunicado las reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento con un agonista β_2 , tales como temblor, palpitations y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con el tratamiento regular.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Debe interrumpirse inmediatamente la administración de Seretide Accuhaler, examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer ronquera y candidiasis (aftas) en boca y garganta, y rara vez, en el esófago. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis en

la boca y la garganta pueden aliviarse enjuagándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática en la boca y en la garganta puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Seretide Accuhaler.

Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal y retraso en el crecimiento de niños y adolescentes (ver sección 4.4). Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e irritabilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Seretide; no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos:

Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son mareos, aumento de la presión arterial sistólica, temblor, cefalea, y taquicardia. Si el tratamiento con Seretide ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista β , debe considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipocaliemia y, por ello, se deben monitorizar los niveles de potasio sérico. Se debe considerar la reposición de potasio.

Aguda: La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma.

Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Se debe monitorizar la reserva suprarrenal y puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Cuando se estabilice, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada. Consulte la sección 4.4: riesgo de supresión suprarrenal.

En casos de sobredosificación aguda y crónica de propionato de fluticasona, se debe continuar la terapia con Seretide con una posología adecuada para el control de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excluyendo anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona que tienen diferentes mecanismos de acción. A continuación se exponen los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:

Salmeterol es un agonista selectivo de acción prolongada (12 horas) de los receptores β_2 adrenérgicos, con una cadena lateral larga que se une a la zona externa del receptor.

Salmeterol da lugar a una broncodilatación más prolongada, que dura por lo menos 12 horas, en comparación con las dosis recomendadas para los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos convencionales de duración de acción corta.

Propionato de fluticasona:

El propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea a nivel pulmonar, que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos reacciones adversas que cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica.

Mecanismo de acción

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos con Seretide en Asma

Se ha realizado un estudio de 12 meses de duración (GOAL – “Gaining Optimal Asthma Control”), en 3.416 pacientes adultos y adolescentes con asma persistente, en el que se ha comparado la eficacia y seguridad de Seretide frente a corticosteroides inhalados en monoterapia (propionato de fluticasona) para determinar si los niveles predefinidos de control del asma eran alcanzables. Se fue aumentando el tratamiento cada 12 semanas hasta alcanzar un “control total”** o la dosis máxima de fármaco. El estudio GOAL mostró que había más pacientes tratados con Seretide que alcanzaban un control del asma que pacientes tratados con corticoides inhalados (CI) en monoterapia y este control se alcanzó a dosis más bajas de corticoides.

*Se alcanzó un “buen control” del asma y de manera más rápida con Seretide que con los corticosteroides inhalados en monoterapia. El tiempo de tratamiento en el que el 50% de los pacientes alcanzaron su primera semana de “buen control” fue de 16 días para el grupo tratado con Seretide comparado con 37 días para el grupo en tratamiento con corticosteroides inhalados en monoterapia. En el subconjunto de pacientes con asma que no habían sido tratados con esteroides previamente, el tiempo en el que se alcanzó su semana de “buen control” fue de 16 días en el grupo tratado con Seretide comparado con 23 días en el grupo tratado con corticosteroides inhalados en monoterapia.

Los resultados generales del estudio mostraron:

Porcentaje de pacientes que alcanzan Buen Control* (BC) o Control Total** (CT) del asma durante los 12 meses de duración del estudio				
Tratamiento previo al estudio	Salmeterol / Fluticasona		Propionato de fluticasona	
	BC	CT	BC	CT

No CI (solo agonistas β -adrenérgicos de corta duración)	78%	50%	70%	40%
Dosis bajas de CI (≤ 500 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	75%	44%	60%	28%
Dosis medias de CI (>500 a 1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona/día o equivalente)	62%	29%	47%	16%
Resultados conjuntos en los 3 niveles de tratamiento	71%	41%	59%	28%

* “Buen control” del asma: 2 días o menos con puntuación de síntomas mayores a 1 (la puntuación de síntomas = 1 se define como “síntoma de corta duración durante el día”), uso de agonistas β_2 de corta duración de acción durante 2 días o menos y 4 o menos veces por semana, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

** “Control total” del asma: ausencia de síntomas, sin necesidad de utilizar agonistas β_2 de corta duración de acción, mayor o igual al 80% del pico de flujo espiratorio previsto por la mañana, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones ni efectos adversos que obliguen a modificar el tratamiento.

Los resultados de este estudio sugieren que 50/100 microgramos de Seretide dos veces al día puede ser utilizado como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma persistente moderado en los que se considere esencial alcanzar el control del asma rápidamente (ver sección 4.2).

Se ha realizado un estudio doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, de 318 pacientes con asma persistente, de edad igual o superior a 18 años, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de dos inhalaciones dos veces al día (dosis dobles) de Seretide durante dos semanas. Este estudio mostró que al doblar las dosis de cada concentración de Seretide durante un máximo de 14 días se observa un pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista [temblor: 1 paciente (1%) vs 0 pacientes; palpitaciones: 6 (3%) vs 1 (<1%); calambres musculares: 6 (3%) vs 1 (<1%)] y una incidencia similar de acontecimientos adversos relacionados con el corticosteroide inhalado [ej, candidiasis oral: 6 (6%) vs 16 (8%), ronquera: 2 (2%) vs 4 (2%)] cuando se compara con la pauta posológica habitual de una inhalación dos veces al día. Este pequeño aumento de acontecimientos adversos relacionados con el β agonista debe tenerse en cuenta si se considera doblar la dosis de Seretide en pacientes adultos que requieran terapia adicional con corticoides inhalados a corto plazo (hasta 14 días).

Ensayos clínicos con Seretide en EPOC

TORCH ha sido un estudio de 3 años de duración para valorar el efecto del tratamiento con Seretide Accuhaler 50/500 microgramos, dos veces al día, salmeterol Accuhaler 50 microgramos dos veces al día, propionato de fluticasona (PF) Accuhaler 500 microgramos dos veces al día o placebo sobre mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con valores basales (pre-broncodilatador) de VEMS $<60\%$ del predicho fueron aleatorizados al tratamiento bajo doble ciego. Durante el estudio, a los pacientes se les permitió la terapia habitual de EPOC a excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de larga duración y corticosteroides sistémicos a largo plazo. Se determinó la supervivencia a los 3 años de todos los pacientes, con independencia de la posible retirada del estudio. El criterio de valoración primario fue la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 3 años para Seretide vs Placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	PF 500 N = 1.534	Seretide 50/500 N = 1.533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Cociente de riesgos vs placebo (ICs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Cociente de riesgos Seretide 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹. Valor p no significativo después de ajustar para 2 análisis intermedios en la comparación de la valoración primaria de eficacia mediante un análisis *log-rank*, estratificado por la condición de fumador.

Hubo una tendencia hacia una mayor supervivencia en sujetos tratados con Seretide comparado con placebo durante 3 años, sin embargo esta no logró el nivel de significación estadística $p \leq 0,05$.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para el placebo, 6,1% para el salmeterol, 6,9% para PF y 4,7% para Seretide.

La media de exacerbaciones moderadas a graves por año disminuyó significativamente con Seretide cuando se comparó con el tratamiento con salmeterol, PF y el placebo (tasa media en el grupo de Seretide 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de PF y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves del 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) comparado con placebo, un 12% comparado con salmeterol (IC 95%: 5% a 19%, $p = 0,002$) y 9% comparado con PF (IC 95%: 1% a 16%, $p = 0,024$). Salmeterol y PF redujeron significativamente las tasas de exacerbación comparadas con placebo en un 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p < 0,001$) y 18% (IC 95%: 11% a 24%; $p < 0,001$) respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) mejoró con todos los tratamientos activos en comparación con placebo. La mejora media a los tres años para Seretide comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), comparado con salmeterol fue -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con PF fue -1,2 unidades ($p = 0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.

La probabilidad estimada a 3 años de padecer neumonía, notificada como acontecimiento adverso, fue del 12,3% para el grupo placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para PF y 19,6% para Seretide (cociente de riesgos para Seretide vs placebo: 1,64, IC 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo incremento de las muertes relacionadas con neumonía; el número de muertes atribuidas a neumonía mientras duró el tratamiento fue de 7 para el grupo placebo, 9 para salmeterol, 13 para PF y 8 para Seretide. No se produjo una diferencia significativa en la probabilidad de fractura ósea (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% PF y 6,3% Seretide; cociente de riesgos para Seretide vs placebo: 1,22, IC 95%: 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

Los ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 12 meses de duración han mostrado que el uso regular de Seretide Accuhaler 50/500 microgramos mejora la función pulmonar y reduce la sensación de ahogo y la utilización de medicación de rescate.

Los estudios SCO40043 y SCO100250 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y duplicados que comparaban el efecto de Seretide 50/250 microgramos dos veces al día (una dosis no

autorizada para el tratamiento de la EPOC en la Unión Europea) con salmeterol 50 microgramos dos veces al día en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC con VEMS inferior al 50% del teórico e historia de exacerbaciones. Las exacerbaciones moderadas/graves fueron definidas como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalización de los pacientes.

Los ensayos tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas en el que todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con salmeterol/PF 50/250 microgramos para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de la aleatorización a la fase ciega de 52 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 con salmeterol/PF 50/250 microgramos (total ITT n=776) o salmeterol (total ITT n=778). Antes de la pre-inclusión, los pacientes suspendieron el uso de la medicación previa para la EPOC excepto los broncodilatadores de acción corta. El uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas β_2 y anticolinérgicos), la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas β_2 orales, y preparaciones con teofilina no fueron permitidos durante el periodo de tratamiento. Se permitió el uso de corticosteroides orales y antibióticos para el tratamiento agudo de las exacerbaciones de la EPOC según las directrices específicas para su uso. Los pacientes utilizaron salbutamol cuando fue necesario a lo largo de los estudios.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con Seretide 50/250 microgramos produjo una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con EPOC significativamente menor en comparación con salmeterol (SCO40043: 1,06 y 1,53 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 y 1,59 por paciente y año, respectivamente, razón de riesgos de 0,70, IC 95%: 0,58 a 0,83, $p < 0,001$). Los hallazgos para las variables secundarias de eficacia (tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales, y VEMS previo a la dosis de la mañana (AM)) favorecieron significativamente a Seretide 50/250 microgramos dos veces al día frente a salmeterol. El perfil de acontecimientos adversos fue similar con la excepción de una mayor incidencia de neumonías y efectos adversos locales conocidos (candidiasis y disfonía) en el grupo de Seretide 50/250 microgramos dos veces al día en comparación con salmeterol. Los acontecimientos relacionados con neumonía fueron notificados para 55 pacientes (7%) en el grupo de Seretide 50/250 microgramos dos veces al día y 25 (3%) en el grupo de salmeterol. El aumento de incidencia de neumonía notificada con Seretide 50/250 microgramos dos veces al día parece ser de similar magnitud a la incidencia notificada en el estudio TORCH tras el tratamiento con Seretide 50/500 microgramos dos veces al día.

Asma

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART)

El estudio de salmeterol en asma multi céntrico Salmeterol (SMART) es un estudio de 28 semanas realizado en EE. UU., en el que se evaluó la seguridad del tratamiento con salmeterol en comparación con placebo añadido a tratamiento habitual en adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en la variable principal, que consistía en la determinación del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y del número de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida, el estudio mostró un aumento significativo en las muertes relacionadas con el asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13,176 pacientes tratado con salmeterol versus 3 muertes de 13,179 pacientes tratados con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso simultáneo de corticosteroides inhalados, y solo el 47% de los sujetos informaron el uso de ICS al inicio del estudio.

Seguridad y eficacia de Salmeterol-Propionato de fluticasona versus Propionato de fluticasona

Se realizaron dos estudios multi céntricos para comparar la seguridad y eficacia de salemterol-PF versus PF, uno en sujetos adultos y adolescentes (AUSTRI trial), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años (VESTRI). En ambos estudios, los sujetos tenían asma persistente de moderada a grave con un historial en el año anterior de hospitalizaciones relacionadas con el asma o exacerbaciones. El objetivo primario de ambos estudios fue determinar si la adición de LABA a la terapia ICS (salmeterol-PF) no era inferior a ICS solo (PF) en términos del riesgo de eventos relacionados con el asma (hospitalización relacionada con el

asma, intubación endotraqueal y muerte). Un objetivo secundario de eficacia de estos estudios fue evaluar si ICS / LABA (salmeterol-PF) era superior al tratamiento con ICS solo (PF) en términos de exacerbación de asma grave (definiendo el deterioro del asma como la necesidad del uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o visita a urgencias que requiere del uso corticosteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los ensayos AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se alcanzó la no inferioridad en ambos ensayos (ver la tabla a continuación).

Eventos graves relacionados con el asma en los estudios de AUSTRI y VESTRI a las 26 semanas.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Variable principal (Hospitalización relacionada con el asma, intubación endotraqueal o muerte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Hazard Ratio (IC del 95%) Salmeterol-PF / PF	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Muertes	0	0	0	0
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación superior del IC 95% resultante para el riesgo relativo fue menor a 2,0, entonces se concluyó la no inferioridad.

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

Para el objetivo final secundario de eficacia, se observó en ambos estudios la reducción en el tiempo hasta la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en relación con PF, sin embargo, solo AUSTRI alcanzó significación estadística:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5.834)	PF (n = 5.845)	Salmeterol-PF (n = 3.107)	PF (n = 3.101)
Número de sujetos con exacerbaciones	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Población pediátrica

En el ensayo SAM101667, realizado en 158 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años de edad, con asma sintomática, la combinación de salmeterol/propionato de fluticasona es igualmente eficaz que aumentar la dosis de propionato de fluticasona al doble respecto al control de los síntomas y la función pulmonar. Este estudio no fue diseñado para investigar el efecto sobre las exacerbaciones.

En un ensayo de 12 semanas de duración realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=257] tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50/100 o con 50 microgramos de salmeterol + 100 microgramos de propionato de fluticasona, ambos dos veces al día, en ambos brazos de tratamiento experimentaron un aumento de un 14% en la tasa de pico de flujo espiratorio así como mejoras en la puntuación de los síntomas y el uso de salbutamol de rescate. No hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento. No hubo diferencias en los parámetros de seguridad entre los dos brazos de tratamiento.

La seguridad fue la variable principal en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 11 años de edad [n=203] con asma persistente y sintomáticos con corticosteroides inhalados. Los niños recibieron o bien salmeterol/propionato de fluticasona (50/100 microgramos) o propionato de fluticasona (100 microgramos) en monoterapia dos veces al día. Dos niños en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 5 niños en el de propionato de fluticasona abandonaron el estudio debido al empeoramiento del asma. Tras 12 semanas ningún niño, en cualquiera de los brazos de tratamiento, tuvo una excreción de cortisol en orina de 24 horas anormalmente baja.

No hubo otras diferencias en el perfil de seguridad entre los brazos de tratamiento.

Medicamentos para el asma que contienen propionato de fluticasona durante el embarazo

Se realizó un estudio de epidemiológico de cohortes observacional retrospectivo con los registros electrónicos sanitarios del Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs tras la exposición durante el primer trimestre a PF inhalada y a salmeterol-PF frente a ICS que no contienen PF. No se incluyó un placebo comparador en este estudio.

Dentro de la cohorte de asma de 5.362 embarazos expuestos al ICS en el primer trimestre, se identificaron 131 MCMs diagnosticadas; 1612 (30%) fueron expuestos a PF o salmeterol-PF de los cuales se identificaron 42 MCMs diagnosticadas. La odds ratio ajustada de MCMs diagnosticados en 1 año fue de 1.1 (IC 95%: 0,5 – 2,3) para mujeres expuestas a PF frente a a mujeres expuestas a ICS que no contienen PF con asma moderada y 1,2 (IC 95%: 0,7 a 2,0) para mujeres con asma grave. No se identificaron diferencias en el riesgo de MCMs después de la exposición en el primer trimestre a PF sola frente a salmeterol-PF. Los riesgos absolutos de MCMs en todos los estratos de gravedad del asma variaron de 2,0 a 2,9 por cada 100 embarazos expuestos a PF, lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15.840 embarazos no expuestos a terapias de asma en la Base de Datos de Práctica General (2,8 eventos de MCM por cada 100 embarazos).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En lo que respecta a farmacocinética, cada componente puede considerarse separadamente.

Salmeterol:

Salmeterol actúa localmente en el pulmón, por lo que los niveles plasmáticos no son predictivos del efecto terapéutico. Además, se dispone solo de datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol, a causa de la dificultad técnica de la determinación del fármaco en plasma, debido a las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (aproximadamente 200 picogramos/mL o menos) alcanzadas tras la inhalación.

Propionato de fluticasona:

La biodisponibilidad absoluta de una dosis única del propionato de fluticasona inhalado en personas sanas varía entre aproximadamente entre un 5 y un 11% de la dosis nominal, dependiendo del dispositivo para inhalación utilizado. Se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado, en pacientes con asma o EPOC.

La absorción sistémica tiene lugar principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y posteriormente prolongada. El resto de la dosis inhalada puede ingerirse, contribuyendo mínimamente sin embargo a la exposición sistémica, debido a la baja solubilidad acuosa y a un metabolismo pre-sistémico, dando como resultado una disponibilidad por vía oral de menos del 1%. Hay un aumento lineal en la exposición sistémica con el aumento de la dosis inhalada.

La disposición del propionato de fluticasona se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (1.150 mL/min), un gran volumen de distribución en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 litros) y una semivida terminal de aproximadamente 8 horas.

La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.

El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 a un metabolito carboxílico inactivo. Se han hallado también en las heces otros metabolitos no identificados.

El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante. Menos del 5% de la dosis se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos. La parte principal de la dosis se excreta en heces como metabolitos y fármaco inalterado.

Población pediátrica

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron datos de 9 ensayos clínicos controlados con diferentes dispositivos (Accuhaler, inhalador de dosis fija) que incluyó a 350 pacientes con asma y edades comprendidas entre los 4 y los 77 años de edad (174 pacientes de 4 a 11 años de edad) se observó que la exposición sistémica a propionato de fluticasona fue mayor tras el tratamiento con Seretide Accuhaler 50/100 en comparación con propionato de fluticasona Accuhaler 100.

Ratio de la media geométrica [IC 90%] de la comparación de salmeterol/propionato de fluticasona vs. propionato de fluticasona Accuhaler en las poblaciones de niños y adolescentes/adultos.

Tratamiento (test vs.ref)	Población	AUC	Cmax
Salmeterol/propionato de fluticasona	Niños (4-11 años de edad)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]

Accuhaler 50/100 propionato de fluticasona Accuhaler 100			
Salmeterol/propionato de fluticasona Accuhaler 50/100 Propionato de fluticasona Accuhaler 100	Adolescentes/Adultos (≥ 12 años de edad)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]

En 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad con asma leve se evaluó el efecto de 21 días de tratamiento con Seretide Inhalador 25/50 microgramos (2 inhalaciones dos veces al día con o sin espaciador) o Seretide Accuhaler 50/100 microgramos (1 inhalación dos veces al día). La exposición sistémica a salmeterol fue parecida con Seretide Inhalador, Seretide Inhalador con espaciador, y Seretide Accuhaler (126 pg hr/mL [IC 95%: 70, 225], 103 pg hr/mL [IC 95%: 54, 200] y 110 pg hr/mL [IC 95%: 55, 219] respectivamente).

La exposición sistémica a propionato de fluticasona fue similar para Seretide Inhalador con espaciador (107 pg hr/mL [IC 95%: 45,7, 252,2] y Seretide Accuhaler (138 pg hr/mL [IC 95%: 69,3, 273,2]) pero menor para Seretide Inhalador (24 pg hr/mL [IC 95%: 9,6, 60,2]).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El único aspecto importante acerca de la seguridad del uso en humanos procedente de los estudios realizados con animales con salmeterol y propionato de fluticasona administrados por separado, fue la aparición de efectos atribuidos a acciones farmacológicas exageradas.

En los estudios de reproducción con animales, los glucocorticosteroides han demostrado inducir malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para humanos a las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales con salmeterol han mostrado la aparición de toxicidad embriofetal solamente con niveles de exposición elevados. Tras la administración conjunta, se hallaron mayores incidencias de transposición de la arteria umbilical y de dosificación incompleta del hueso occipital en ratas que recibieron dosis asociadas a anomalías conocidas inducidas por glucocorticoides. Ni xinafoato de salmeterol ni propionato de fluticasona han demostrado potencial genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipiente: lactosa monohidrato (contiene proteínas de leche).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Los dispositivos de plástico se disponen en envases de cartón que contienen:

- 1 Accuhaler x 28 dosis
o bien
- 1 Accuhaler x 60 dosis
o bien
- 2 Accuhaler x 60 dosis
o bien
- 3 Accuhaler x 60 dosis
o bien
- 10 Accuhaler x 60 dosis – envase clínico

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El Accuhaler libera un polvo que se inhala en los pulmones.

Un indicador de dosis en el Accuhaler señala el número de dosis que quedan.

Para disponer de instrucciones detalladas, ver el Prospecto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.

P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seretide Accuhaler 50 microgramos/100 microgramos/inhalación, polvo para inhalación: 62.667

Seretide Accuhaler 50 microgramos /250 microgramos/inhalación, polvo para inhalación: 62.668

Seretide Accuhaler 50 microgramos /500 microgramos/inhalación, polvo para inhalación: 62.669

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 Septiembre 1998

Fecha de la última renovación: 9 Agosto 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020