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 o 500 microgramos de propionato de fluticasona.

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. **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.

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.

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 solo, 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 dos veces al día.

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

Seretide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (alergia) a cualquiera de los principios activos o al excipiente (incluido en la sección 6.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Raramente, Seretide puede causar arritmias cardiacas, 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 cardiaco y en pacientes con, diabetes mellitus, tirotoxicosis, hipocaliemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre.

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.

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, palpitaciones y cefalea, aunque tienden a ser transitorios y disminuyen con el uso del tratamiento.

Seretide Accuhaler contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de 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.

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).

Hubo un aumento de notificaciones de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) en el estudio TORCH en pacientes con EPOC que recibieron Seretide 50/500 microgramos dos veces al día comparado con placebo así como en los estudios SCO40043 y SCO100250 que comparan una dosis más baja de Seretide no autorizada para el tratamiento de la EPOC, 50/250 microgramos dos veces al día, con 50 microgramos de salmeterol solo dos veces al día (ver secciones 4.8 y 5.1). En todos los estudios se observó una incidencia de neumonía similar en el grupo Seretide. En el estudio TORCH, los pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de masa corporal bajo (<25 kg/m^2) y los pacientes clasificados como muy graves (VEMS<30 % del normal) tuvieron mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del tratamiento. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con Seretide.

Los datos de un amplio ensayo clínico (“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial”, SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de muertes durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo (ver sección 5.1). No se conoce si era debido a factores farmacogenéticos u otros factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con Seretide.

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).

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 P450 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 P450 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 o con inhibidores moderados del CYP3A, como eritromicina, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

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

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.

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (de 300 a 1.000 embarazos) que indican que salmeterol y propionato de fluticasona no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de agonistas de receptores $\beta_{2,}$ -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.

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥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	Frecuentes
	Neumonía	Frecuentes[1,3,5]
	Bronquitis	Frecuentes[1,3]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Raras
	Síntomas respiratorios (disnea)	Poco frecuentes
	Síntomas respiratorios (broncoespasmo)	Raras
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	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	Frecuentes[3]
	Hiperglucemia	Poco frecuentes[4]
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad psicomotora e irritabilidad (predominantemente en niños)	Raras
	Depresión, agresividad (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes[1]
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas	Poco frecuentes
	Glaucoma	Raras[4]
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmias cardíacas (incluyendo, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Raras
	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis	Muy frecuentes[2,3]
	Irritación de garganta	Frecuentes
	Ronquera/disfonía	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes[1,3]
	Broncoespasmo paradójico	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, palpitaciones 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 (afta) en boca y garganta. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse aclarándose la boca con agua y/o cepillándose los dientes tras utilizar este producto. La candidiasis sintomática 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 mareo, 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 medicamentos, 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.

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: síntomas ocasionales , o utilización de agonistas β2 de corta duración de acción, o menos del 80% de la función pulmonar predicha, 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 β2 de corta duración de acción, función pulmonar igual o superior al 80% de la predicha, 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 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≤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.

<u>“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART)</u>

El estudio SMART es un estudio multi-céntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, de 28 semanas de duración, realizado en EEUU, en el que se trataron aleatoriamente 13.176 pacientes con salmeterol (50 microgramos dos veces al día) y 13.179 pacientes con placebo, además de recibir su tratamiento habitual para el asma. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si tenían al menos 12 años, asma, y si actualmente estaban usando medicación para el asma (pero no LABAs). Se recogieron los datos del uso basal de corticosteroides inhalados en el momento de comenzar el estudio, aunque no era necesario para el mismo. El criterio de eficacia primario en el estudio SMART fue la determinación, de forma combinada, del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida.

Hallazgos fundamentales del estudio SMART: Criterio de eficacia primario

Grupo de pacientes	Número de criterios de eficacia primarios /Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Todos los pacientes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Pacientes Afro-americanos	**20/2.366**	**5/2.319**	**4,10 (1,54; 10,90)**

(El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95%).

Hallazgos fundamentales del estudio SMART en función del uso de corticosteroides inhalados en el periodo basal: Criterios de eficacia secundarios

	Número de criterios de eficacia secundarios/ Número de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Muertes relacionadas con problemas respiratorios			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinación de muertes relacionadas con asma y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	**21/7.049**	**9/7.041**	**2,39 (1,10; 5,22)**
Muertes relacionadas con el asma			
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	9/7.049	0/7.041	*

(*=no se puede calcular porque no hay acontecimientos en el grupo tratado con placebo. El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95% .Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población). Los criterios de eficacia secundarios combinados de todas las causas de muerte o acontecimientos con riesgo para la vida, todas las causas de muerte, o todas las causas de hospitalización, no alcanzaron significación estadística en toda la población.

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.

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 Accuhaler 50/100 propionato de fluticasona Accuhaler 100	Niños (4-11 años de edad)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
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 dia con o sin espaciador) o Seretide Acuhaler 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 osificación incompleta del hueso occipital en ratas que recibieron dosis asociadas a anormalidades conocidas inducidas por glucocorticoides.

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 30ºC.

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 recipientes 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

Agosto 2014