

Seretide® Aerosol

salmeterol / propionato de fluticasona

Seretide® 50-125-250

Salmeterol 25 mcg / Propionato de fluticasona 50 mcg
Salmeterol 25 mcg / Propionato de fluticasona 125 mcg
Salmeterol 25 mcg / Propionato de fluticasona 250 mcg

Aerosol

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa

Fórmula:

Cada dosis contiene:

25/50 mcg 25/125 mcg 25/250 mcg

Salmeterol base (como hidroxinaftoato)25 mcg25 mcg25 mcg
Propionato de fluticasona (micronizado)50 mcg125 mcg250 mcg
HFA134a ... c.s.p.75 mg75 mg75 mg

Acción terapéutica: Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatadora de acción prolongada.

Código ATC: R03AK06. **Indicaciones:** Seretide® está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado, es apropiada.

Podría incluir:

- Pacientes bajo dosis efectivas de mantenimiento de β agonistas de larga duración y corticosteroides inhalados.
- Pacientes que presentan síntomas bajo la terapia actual con corticosteroides inhalados.
- Pacientes bajo terapia regular con broncodilatadores que requieren corticosteroides inhalados.

Acción farmacológica: Seretide® contiene salmeterol y propionato de fluticasona, los que tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, mientras que el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y previene las exacerbaciones de la condición. Seretide® puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo terapia concurrente con β agonistas y corticosteroidea inhalada. A continuación se discuten los mecanismos de acción respectivos de cada uno de los fármacos: Salmeterol: Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores β adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor. Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncodilatación, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los β agonistas de corta duración convencionales. Las pruebas in vitro han demostrado que salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂. En humanos, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente. La dosificación única con salmeterol atenúa la hiperrrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides. **Propionato de fluticasona:** El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, que produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente. Generalmente, el rendimiento diario de las hormonas adrenocorticales permanece dentro de la gama normal durante el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides. **Propionato de fluticasona:** El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, que produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente. Generalmente, el rendimiento diario de las hormonas adrenocorticales permanece dentro de la gama normal durante el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides. Sin embargo, cualquier trastorno residual de la reserva suprarrenal a causa del tratamiento previo podría persistir durante un tiempo considerable y ésto deberá recordarse. **Farmacocinética:** En animales o humanos, no se tiene evidencia de que la administración inhalada conjunta de salmeterol y propionato de fluticasona afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente. Aún cuando los niveles en plasma de Seretide® son muy bajos, no pueden excluirse las interacciones potenciales con otros substratos e inhibidores de CYP3A4. Salmeterol: El salmeterol actúa localmente en los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, sólo se cuenta con datos limitados sobre la farmacocinética de salmeterol debido a las dificultades técnicas de analizar el fármaco en plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas en las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/ml o menos) alcanzadas durante la dosificación inhalada. Después de la dosificación regular con hidroxinaftoato de salmeterol, puede detectarse el ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones llegan a ser 1.000 veces más bajas que los niveles en el estado estable observadas en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la dosificación regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción respiratoria. Propionato de fluticasona: La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona inhalado varía entre aproximadamente 10-30% de la dosis nominal dependiendo del dispositivo de inhalación empleado. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada podría tragarse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, lo que causa una disponibilidad oral de menos del 1%. Existe un aumento lineal en la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada. La eliminación del propionato de fluticasona está caracterizada por una alta depuración plasmática (1.150 ml/min), un alto volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a las proteínas del plasma es moderadamente alta (91%). El propionato de fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, mediante la enzima de citocromo P450, CYP3A4. La eliminación renal del propionato de fluticasona es despreciable (0,2%) y menos del 5% es como el metabolito. Deberá tenerse cuidado al coadministrarse con inhibidores conocidos de CYP3A4, ya que podría aumentarse la exposición sistémica al propionato de fluticasona. **Posología y forma de administración:** Seretide® Aerosol es sólo para inhalación oral. Se deberá informar a los pacientes que Seretide® Aerosol deberá usarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aún cuando no se presenten síntomas. Un médico deberá reevaluar regularmente a los pacientes, de forma que la acción de Seretide® continúe siendo la óptima y sólo se modifique bajo orientación médica. La dosis deberá titularse de manera que se use la dosis mínima con la que se mantenga el control efectivo de los síntomas. Donde el control de los síntomas es mantenido con Seretide® dos veces por día, la titulación a la dosis efectiva más baja podría incluir una toma diaria de Seretide®. Los pacientes deberán recibir la formulación de Seretide® que contiene la dosis apropiada de propionato de fluticasona para el grado de severidad de la enfermedad. Dosis recomendadas: Adultos y adolescentes desde 12 años: Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día, o dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día, o dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día. Niños a partir de 4 años: Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona dos veces al día. No se tienen datos sobre el empleo de Seretide® en niños menores de 4 años. Grupos de pacientes especiales: No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos con trastornos renales o hepáticos. **Contraindicaciones:** Seretide® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. **Precauciones y advertencias:** Normalmente, el control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar. Seretide® Aerosol no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ej.: Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento. El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por un médico. Se deberá considerar el aumento en la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de Seretide® no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá ser revisado por el médico. Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales, e incluir la administración de antibióticos si presenta infección. El tratamiento con Seretide® no deberá suspenderse abruptamente. Como con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, deberá administrarse Seretide® con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva. Seretide® deberá administrarse con precaución en pacientes con tirototoxicosis. Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se usan dosis altas durante períodos largos; estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos están: Síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que se titule la dosis del corticosteroide inhalado a la menor dosis en la que se mantiene un control efectivo. La posibilidad de un deterioro en la respuesta adrenal debería ser siempre tenida en cuenta en aquellas situaciones tanto de emergencia como programadas que puedan producir stress y, en dichos casos, debería ser considerado un tratamiento corticosteroide apropiado (Ver Sobredosificación). Se recomienda que se revise regularmente la altura de los niños que reciban tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de la terapia con esteroides orales a la terapia con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la introducción del propionato de fluticasona inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá alentar a los pacientes a llevar una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en épocas de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional. En contadas ocasiones, la terapia inhalada podría enmascarar las condiciones eosinofílicas subyacentes (por ej.: Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticosteroidea oral. No se ha establecido una relación causal directa. Un estudio de interacción con drogas en pacientes sanos, ha mostrado que el ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroideos sistémicos. **Interacciones:** Los β bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones imperiosas para usarlos. En circunstancias normales, luego de la administración inhalatoria, se alcanzan concentraciones muy bajas de propionato de fluticasona, debido al mayoritario metabolismo de primer paso y a la alta depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Debido a esto, es poco probable que se produzcan interacciones con significancia clínica mediadas por el propionato de fluticasona. Un estudio de interacción de la droga en sujetos sanos ha mostrado que el ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroideos sistémicos. Estudios han demostrado que otros inhibidores del citocromo P450 3A4 producen de manera insignificante (eritromicina) y leve (ketoconazol) incrementos en la exposición sistémica al propionato de fluticasona sin reducciones notables en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, es aconsejable tener precaución cuando se administra conjuntamente inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (ej.: Ketoconazol), debido al posible incremento de la exposición sistémica al propionato de fluticasona. **Embarazo:** Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto. No se tiene la suficiente experiencia en el empleo de hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona durante el embarazo en humanos. Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores β adrenérgicos y a un glucocorticosteroide. **Lactancia:** Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño. No se tiene la suficiente experiencia en el empleo de hidroxinaftoato de salmeterol y propionato de fluticasona durante la lactancia en humanos. Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Ésto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche. No se tienen datos en la leche materna humana. **Reacciones adversas:** Como Seretide® contiene salmeterol y propionato de fluticasona, podrían esperarse el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de esos compuestos. No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos. A continuación se dan las reacciones adversas que se han asociado con salmeterol o propionato de fluticasona. Salmeterol: Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β agonistas, como temblores, palpitaciones subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorias y se reducen con la terapia regular. Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles. Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, edema y angioedema. Han habido reportes de irritación orofaríngea. Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares. Propionato de fluticasona: En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta. Han habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, han habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de usar el aerosol de salmeterol/propionato de fluticasona. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el aerosol de salmeterol/propionato de fluticasona. Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójal con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Ésto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso del aerosol de salmeterol/propionato de fluticasona deberá interrumpirse inmediatamente, evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (Ver Precauciones y advertencias). Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). Pruebas clínicas con salmeterol/propionato de fluticasona: Se han reportado comúnmente los siguientes efectos indeseables: Ronquera/disfonía, irritación de la garganta, dolor de cabeza, candidiasis en la boca y garganta y palpitaciones. Etapa post-comercialización con salmeterol/propionato de fluticasona: Se han reportado, en forma poco común, reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, han habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas. Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). **Sobredosificación:** La información disponible referente a la sobredosificación con Seretide® salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación: Los signos y síntomas de sobredosis con salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia. Los antidotos preferidos son agentes cardiosselectivos β bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo. Si se tiene que suspender la terapia con Seretide® debido a una sobredosis del componente β agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo corticosteroide apropiada. La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria del eje hipotálámico-pituitario-adrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera usualmente dentro de los pocos días. Si se utilizan dosis de Seretide® mayores a las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Han habido, muy raramente, reportes de crisis de insuficiencia adrenal aguda, principalmente ocurridas en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis de insuficiencia adrenal aguda incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide® mayores a las aprobadas. Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y forma de administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:

Envases conteniendo 120 dosis.

Conservación:

A una temperatura inferior a los 30°C. Proteger del congelamiento y la luz directa del sol.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego aún cuando esté aparentemente vacío.

Directo Técnico: Horacio Mac Loughlin - Farmacéutico y Bioquímico.

Glaxo Wellcome Production, Francia.

Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A. - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 48.060.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. - (011) - 4725-8900.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IPI 04 18/03/04.

Fecha de última revisión:13/09/04. (Disp. N° 5.626).



La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A.
C. Casares 3690 - B1644BCD - Victoria - Bs. As. Tel.: 4725-8900

Seretide®

Diskus

salmeterol / propionato de fluticasona

SERETIDE® DISKUS® 100 - 250 - 500 mcg
SALMETEROL 50 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 100 mcg
SALMETEROL 50 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg
SALMETEROL 50 mcg / PROPIONATO DE FLUTICASONA 500 mcg

Polvo para inhalar  Venta bajo receta Industria Inglesa
Fórmula
Cada dosis contiene: 50/100 mcg 50/250 mcg 50/500 mcg

Salmeterol base (como hidroxinaftoato)50 mcg 50 mcg50 mcg
Propionato de fluticasona (micronizado)100 mcg250 mcg500 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.12,5 mg12,5 mg

Acción terapéutica: Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatador de acción prolongada. **Indicaciones:** Seretide® Diskus® está indicado en el tratamiento regular del asma cuando el uso de una combinación (broncodilatador y corticosteroide inhalado) haya demostrado ser apropiado. Seretide® Diskus® está indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema. **Acción farmacológica:** **Salmeterol:** Salmeterol es un agonista β_2 selectivo de acción prolongada (12 horas), con una larga cadena lateral que se une en el exosítio del receptor. Estas propiedades farmacológicas de salmeterol brindan una protección más eficaz contra la broncoconstricción provocada por la histamina y producen una broncodilatación más prolongada, de por lo menos 12 horas, que los agonistas β_2 convencionales de acción corta, a dosis recomendadas. Las pruebas in vitro han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y duradero de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂. En el ser humano, el salmeterol inhibe las fases precoz y tardía de la respuesta a un alérgeno inhalado; ésta última, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente, dura más de 30 horas luego de una sola dosis. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol tiene una actividad no broncodilatadora adicional, pero todavía no se comprende del todo su importancia clínica. Su mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides. **Propionato de fluticasona:** Propionato de fluticasona administrado por inhalación a dosis recomendadas tiene una potente acción glucocorticoidea antiinflamatoria a nivel pulmonar, lo que permite reducir los síntomas y exacerbaciones del asma sin los efectos adversos que se observan cuando se administran corticosteroides por vía sistémica. Las hormonas corticoadrenales habitualmente se mantienen dentro del rango normal durante el tratamiento a largo plazo con propionato de fluticasona inhalado, incluso a la dosis más elevada recomendada, tanto en niños como en adultos. Luego de la transferencia de otros esteroides inhalados, estas hormonas mejoran gradualmente independientemente del uso intermitente, pasado y presente, de esteroides orales, con lo que se demuestra la normalización de la función suprarrenal con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento a largo plazo, determinada por un aumento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que cualquier compromiso residual de la reserva adrenal debido al tratamiento anterior puede persistir durante bastante tiempo. **Propiedades farmacodinámicas:** Estudios clínicos con salmeterol/propionato de fluticasona. Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción para una reversibilidad del 10% para un agonista β_2 de acción corta: Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide® 50/250 mcg y 50/500 mcg mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para respirar y el uso de la medicación de rescate. También hay mejoras significativas en el estado de salud. **Pacientes sintomáticos con EPOC quienes demostraron reversibilidad menor del 10% para un agonista β_2 de acción corta:** Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han mostrado que el uso regular de Seretide® 50/500 mcg mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para respirar y el uso de medicamentos de alivio. Durante un período de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones de EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales. También hubo mejoras significativas en el estado de salud. Seretide® 50/500 mcg fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y para reducir el riesgo de exacerbaciones de EPOC, tanto en pacientes fumadores actuales como en ex fumadores. **Propiedades farmacocinéticas:** No hay evidencia, en animales o en seres humanos, que la administración conjunta de salmeterol y propionato de fluticasona por inhalación afecte la farmacocinética de los componentes. Por lo tanto, y para fines farmacocinéticos, cada compuesto puede considerarse por separado. Aunque los niveles plasmáticos de Seretide® son muy bajos, no pueden excluirse interacciones potenciales con otros sustratos e inhibidores de CYP3A4. Salmeterol: El salmeterol actúa localmente en el pulmón y por lo tanto los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, solamente hay datos limitados sobre la farmacocinética del salmeterol debido a la dificultad técnica de valorar sus niveles plasmáticos, dado que las dosis terapéuticas dan concentraciones plasmáticas bajas (de unos 200 pg/ml o menos) cuando se inhalan. Luego del tratamiento con xinafoato de salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación general, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones son hasta 1.000 veces menores que los niveles en estado estable observados en los estudios de toxicidad. No se advirtieron efectos perjudiciales durante el tratamiento regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas. Propionato de fluticasona: Luego de la administración por vía intravenosa, la farmacocinética del propionato de fluticasona es proporcional a la dosis y puede describirse por tres exponenciales. El propionato de fluticasona se distribuye ampliamente por el organismo (el Vss es aproximadamente 300 l) y tiene una depuración muy elevada (Dep. estimada 1,1 l/min), lo cual indica una extensa extracción hepática. Las concentraciones plasmáticas máximas disminuyen aproximadamente un 98% dentro de 3 a 4 horas, y sólo bajas concentraciones plasmáticas están asociadas con la vida media terminal, que es de aproximadamente 8 horas. Luego de la administración de propionato de fluticasona por vía oral, un 87 a 100% de la dosis es excretada por las heces. Después de la dosis de 1 mg o de 16 mg, hasta un 20% y un 75%, respectivamente, se excreta por las heces en forma del compuesto primario. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es ínfima (<1%) debido a la asociación de una absorción incompleta en el aparato gastrointestinal y un intenso metabolismo de primer paso. Dependiendo de la presentación, se calcula que la biodisponibilidad absoluta sistémica del propionato de fluticasona por vía inhalatoria es de 12 a 16%. En los pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado. La absorción sistémica del propionato de fluticasona ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. La unión con las proteínas plasmáticas es del 91%. El propionato de fluticasona es intensamente metabolizado por la enzima CYP3A4 en un derivado carboxílico inactivo. Los datos disponibles sobre la farmacocinética infantil concuerdan con los hallazgos en adultos. **Posología y forma de administración:** Seretide® Diskus® es solamente para inhalación oral. Debe explicarse a los pacientes que Seretide® Diskus® tiene que utilizarse con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando están asintomáticos. Los pacientes deben ser evaluados regularmente por un médico, objetivando que las dosis de Seretide® que están recibiendo continúen siendo las óptimas, sólo debiendo cambiarse por consejo del médico. La dosis debe titularse a la menor posible que controle eficazmente los síntomas. Los pacientes deben recibir la concentración de Seretide® que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada a la severidad de su enfermedad. Donde el control de los síntomas es mantenido con Seretide® dos veces por día, la titulación a la dosis efectiva más baja podría incluir una toma diaria de Seretide®. **Posología: Asma:** Adultos y mayores de 12 años: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día o bien una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día o bien una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día. Niños mayores de 4 años: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día. No hay datos sobre el uso de Seretide® en niños de menos de 4 años de edad. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de una inhalación de 50/250 mcg a 50/500 mcg dos veces al día. **Grupos especiales de pacientes:** No es necesario ajustar la dosis de los pacientes ancianos ni tampoco en presencia de compromiso renal. No hay datos disponibles para el uso en pacientes con alteración en la función hepática. **Contraindicaciones:** Seretide® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Este producto contiene lactosa en polvo purificada (que contiene un pequeño porcentaje de proteína de la leche). **Precauciones:** El tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias debe normalmente seguir un programa escalonado y la respuesta del paciente debe vigilarse clínicamente y a través de pruebas de la función pulmonar. Seretide® Diskus® no es para aliviar los síntomas agudos, para eso se necesita un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta (por ej.: Salbutamol). Deberá aconsejarse a los pacientes que tengan siempre a mano su medicamento de rescate. No está indicado para el tratamiento inicial del asma hasta que haya sido establecida la dosis aproximada de corticoide. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para controlar los síntomas de asma indica que el control de la enfermedad ha disminuido. Un deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente amenazador para la vida y el paciente deberá ser reevaluado por el médico. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. Además, cuando la posología actual de Seretide® no haya dado un control adecuado de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, el paciente deberá ser evaluado nuevamente por el médico. Deberá considerarse la posibilidad de aumentar las dosis de corticosteroides y en caso de infección, incluir la administración de antibióticos. Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroides, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección. El tratamiento con Seretide® no debe suspenderse súbitamente en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación, la terapia debe disminuirse bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC, debido a que la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática la misma deberá ser supervisada por un médico. Como en el caso de todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Seretide® deberá administrarse con cautela en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente. Seretide® deberá ser administrado con cautela en pacientes con severas alteraciones cardiovasculares, incluyendo anomalías del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipocalcemia o tirototoxicosis no tratada. El uso sistémico de agonistas β_2 puede provocar potencialmente hipocalcemia seria, sin embargo, los niveles plasmáticos de salmeterol son muy bajos luego de la inhalación de dosis terapéuticas. Como sucede con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójal con un aumento inmediato de dificultad respiratoria luego de la dosis. Seretide® Diskus® deberá ser discontinuado inmediatamente, el paciente evaluado y una terapia alternativa deberá ser instituida de ser necesario. Seretide® contiene lactosa hasta 12,5 mg/dosis. Esta cantidad normalmente no causa problemas en personas con intolerancia a lactosa. Se deberá tener cautela cuando se transfieren los pacientes al tratamiento con Seretide®, especialmente si hay motivos para suponer que la función suprarrenal está comprometida por el tratamiento anterior con esteroides sistémicos. Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas administradas por períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos ocurran es significativamente menor que con corticoides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma. Es importante que la dosis de corticosteroides inhalados sea titulada a la menor dosis que mantenga un control efectivo. La posibilidad de un deterioro en la respuesta adrenal debería ser siempre considerada en aquellas situaciones tanto de emergencia como programadas que puedan producir estrés y, en dichos casos, debería ser considerado un tratamiento corticosteroide apropiado. (Ver Sobredosificación). Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos prolongados con corticoides inhalados. Deberá ser considerada una cobertura adicional con corticoides sistémicos durante los períodos de estrés o cirugía electiva. Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes transferidos de esteroides orales pueden continuar con el riesgo de compromiso residual de la reserva adrenal durante bastante tiempo. Los pacientes que hayan recibido tratamiento de urgencia con dosis elevadas de corticosteroides en el pasado también pueden tener este riesgo. Esta posibilidad de compromiso residual siempre debe tenerse presente en situaciones de urgencia o específicas que tengan posibilidad de producir estrés, debiendo considerarse el tratamiento apropiado con corticosteroides. Un importante grado de compromiso suprarrenal puede requerir una consulta con un especialista antes de procedimientos electivos. Un estudio de interacción con drogas en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un altamente potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede incrementar mayormente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando en concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico. Durante el uso post-comercialización, han habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. En consecuencia, el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos. **Interacciones:** Deben evitarse los β_2 bloqueadores, tanto no selectivos como selectivos, en los pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, a menos que haya motivos contundentes para utilizarlos. Bajo circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al extenso metabolismo de primer paso y elevada depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables. Un estudio de interacción con drogas en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un altamente potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede incrementar mayormente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando en concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico. Durante el uso post-comercialización, han habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. En consecuencia, el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos. Estudios han mostrado que otros inhibidores del citocromo P450 3A4 producen incrementos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones notables en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se coadministra un potente inhibidor del citocromo P450 3A4 (por ejemplo: ketoconazol) debido al potencial existente para el incremento de la exposición sistémica al propionato de fluticasona. **Carcinogénesis:** En los estudios a largo plazo, el xinafoato de salmeterol provocó tumores benignos del músculo liso del mesovario y del útero de la rata. Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores farmacológicamente provocados. No se considera que el salmeterol genere un peligro oncogénico importante en el humano. **Mutagenicidad:** Los estudios de toxicidad en reproducción en animales, con cada uno de los fármacos o con su asociación, revelaron los efectos fatales esperados a niveles de exposición sistémica excesiva a un potente agonista de los receptores β_2 adrenérgicos y a un glucocorticoide potente. La gran experiencia clínica con los fármacos de estas clases no ha revelado ninguna evidencia de que sus efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de salmeterol ni el propionato de fluticasona han demostrado tener potencial de toxicidad genética. **Embarazo:** La administración de medicamentos durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto. No hay suficiente experiencia del uso del xinafoato de salmeterol y del propionato de fluticasona durante el embarazo humano. En estudios con animales se observaron anomalías fetales posteriormente a la administración de agonistas β_2 adrenérgicos y glucocorticosteroides. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva de propionato de fluticasona para mantener un adecuado control del asma. **Lactancia:** No hay datos disponibles en humanos. Tanto salmeterol como propionato de fluticasona se excretan en la leche materna de la rata. La administración de medicamentos durante la lactancia solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto. **Reacciones adversas:** Como Seretide® Diskus® contiene salmeterol y propionato de fluticasona, pueden esperarse el tipo y seriedad de las reacciones adversas asociadas con cualquiera de ellos. No hubo evidencia de eventos adversos adicionales luego de la administración concomitante de los dos compuestos. **Salmeterol:** Se han comunicado los efectos secundarios del tratamiento con agonistas β_2 tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con el tratamiento regular. En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles). Han habido comunicaciones de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema, edema y angioedema. Ha habido reportes de irritación orofaríngea. Excepcionalmente, se informaron calambres musculares. **Propionato de fluticasona:** En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis de boca y garganta. Han habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, han habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden disminuir haciendo gárgaras con agua luego de usar Seretide® Diskus®. La candidiasis sintomática puede tratarse con un antimicótico tópico mientras se continúa con Seretide® Diskus®. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma (ver Precauciones). Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). Como en el caso de otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójal con un aumento inmediato de la disnea después de la inhalación. Esto debe tratarse rápidamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Seretide® Diskus® deberá suspenderse inmediatamente, se evaluará al paciente y de ser necesario, se instituirá un tratamiento alternativo. **Estudios clínicos con Salmeterol/Fluticasona:** En estudios clínicos con Seretide® Diskus® se comunicaron los siguientes efectos secundarios: Ronquera/disfonía, irritación de garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitaciones. En la etapa de post-comercialización han habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, han habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas. Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). **Sobredosificación:** La información disponible referente a la sobredosificación con Seretide® salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación: Los signos y síntomas de una sobredosis de salmeterol son temblor, cefalea y taquicardia. Los antídotos preferidos son los β_2 bloqueadores cardioselectivos, que deben utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con Seretide® debe abandonarse debido a una sobredosis del componente β_2 agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides. La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria del eje hipotálamico- pituitario- adrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera típicamente dentro de los pocos días. Si se utilizan dosis de Seretide® mayores a las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Han habido, muy raramente, reportes de crisis adrenal aguda, principalmente ocurridas en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis adrenal aguda incluyen la exposición al trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide® mayores a las aprobadas. Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver Posología y forma de administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Instrucciones de empleo del Diskus®

El Diskus® libera un polvo que es inhalado a los pulmones. El dispositivo se abre y se activa deslizando la palanca. A continuación, se coloca la boquilla en la boca y se cierran los labios sobre ella. Se inhala la dosis y se cierra el dispositivo. Un indicador numérico en el Diskus® indica la cantidad de dosis que quedan.

Presentación: Envases conteniendo 60 dosis.

Conservación: A una temperatura inferior a los 30°C. Mantener en lugar seco.

Director Técnico: Horacio Mac Loughlin - Farmacéutico y Bioquímico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra. Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 48.060.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A.

(011) - 4725-8900. IPI 04 18/03/04. Fecha de última revisión:13/09/04. (Disp. N° 5.627).

Seretide® Diskus® Folleto Instructivo:

El inhalador multidosis contiene 60 dosis individualmente protegidas de su medicamento, en forma de polvo. Cada dosis se mide exactamente y está higiénicamente protegida. El Diskus® no requiere mantenimiento ni debe rellenarse. Como funciona su inhalador Diskus®:

Al deslizar la palanca se abre un pequeño orificio que deja disponible una dosis para ser inhalada. Cuando se cierra el Diskus®, la palanca vuelve automáticamente a su posición original, lista para la siguiente dosis.

A- Posición cerrada:

Una vez que ha sacado su inhalador Diskus® del envase, éste se encuentra en posición cerrada.

B- Posición abierta:

El inhalador Diskus® contiene 60 dosis de su medicación (Seretide®). El indicador de dosis exhibe cuantas dosis quedan en el dispositivo. Las últimas 5 dosis (del 5 al 0) aparecerán en color rojo, avisándole que le quedan unas pocas dosis.

Como usar su inhalador Diskus®

Lea detenidamente este folleto y siga los 4 pasos que se ilustran a continuación:

1- Abrir 2- Deslizar  3- Inhalar 4- Cerrar

1- Abrir:

Para abrir el Diskus® sujete la cubierta exterior con una mano y coloque el pulgar de la otra mano en la muesca.

Empuje con el pulgar en el sentido que indica la flecha hasta llegar al tope.

2- Deslizar:

Sujete el Diskus® con la boquilla dirigida hacia Ud. Deslice la palanca alejándola de Ud. hasta llegar al tope donde escuchará un "clac".

El inhalador Diskus® esta listo para usar. Atención: No juegue con la palanca, dado que cada vez que la desliza, se libera una nueva dosis.

3- Inhalar:

- Mantenga el Diskus® alejado de la boca. Espire el aire al máximo sin que le sea molesto. No respire nunca dentro del Diskus®.

- Coloque la boquilla entre los labios. Inhale rápido y profundamente a través del Diskus®, y no por la nariz.

- Retire el Diskus® de la boca.

- Mantenga la respiración durante 10 segundos o tanto tiempo como le sea posible, sin que le resulte incómodo.

- Espire lentamente.

4- Cerrar:

Para cerrar el Diskus® ponga el pulgar en la muesca y llévelo hacia Ud. hasta el tope, como indica la flecha. Cuando cierre el Diskus® escuchará un "clac".

La palanca vuelve automáticamente a su posición original. El Diskus® estará listo para ser utilizado nuevamente.

Si su médico le indicó 2 inhalaciones, deberá repetir los pasos 1 al 4.

Atención:

- Mantenga seco el inhalador.

- Manténgalo cerrado cuando no lo utilice.

- No respire nunca dentro del Diskus®.

- Solamente deberá accionar la palanca cuando Ud. esté listo para aplicarse una dosis.

No exceda la dosis prescrita. Mantenga el Diskus® fuera del alcance de los niños.



La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A.
C. Casares 3690 - B1644BCD - Victoria - Bs. As. Tel.: 4725-8900

Referencias: **1.** Bateman et al, Can Guideline-defined Asthma Control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2004 Jul 15 (Epub ahead of print). **2.** Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J et al. *Eur Respir J* 2000; 16:802-807. **3.** Boushey H, Bateman E, Bousquet J et al. 4th Triennial World Asthma Meeting Abstract Book, Bangkok, Thailand, February 16-19, 2004. Asthma Foundation of Thailand 2004: 132. **4.** Bateman E, Boushey H, Bousquet J et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (7): Poster J89, A87 **5.** Boushey H, Bateman E, Bousquet J et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (2 Suppl 1): S114-115.