

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ARTEN
DER ANWENDUNG, DER ART DER ARZNEIMITTEL, DER INHABERS DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österreich	Seretide Diskus forte	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Österreich	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österreich	Seretide Diskus standard	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Österreich	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Österreich	Seretide Diskus junior	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Belgien	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Belgien	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Belgien	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Dänemark	Seretide	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Dänemark	Seretide	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Dänemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Dänemark	Seretide	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Finnland	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finnland	Seretide Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Finnland	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finnland	Seretide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation

Finnland	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finnland	Seretide Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Frank- reich	Seretide Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Frank- reich	Seretide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Frankreich	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Frank- reich	Seretide Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Deutschland	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Deutschland	atmadisc mite 50µg/100µg Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Deutschland	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Deutschland	atmadisc 50µg/250µg Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Deutschland	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Deutschland	atmadisc forte 50µg/500µg Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Griechenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Griechen- land	Seretide Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation

Griechenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Griechenland	Seretide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Griechenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Griechenland	Seretide Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Seretide Diskus 100	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Seretide Diskus 250	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Irland	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irland	Seretide Diskus 500	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona – Italien	Seretide Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona – Italien	Seretide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Italien	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona – Italien	Seretide Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13,B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation

Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgien	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Portugal	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portugal	Seretaide Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Portugal	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portugal	Seretaide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Portugal	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portugal	Seretaide Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Spanien	GlaxoSmithKline AS Parque Tecnológico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spanien	Seretide Accuhaler	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Spanien	GlaxoSmithKline AS Parque Tecnológico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spanien	Seretide Accuhaler	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Spanien	GlaxoSmithKline AS Parque Tecnológico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spanien	Seretide Accuhaler	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation

Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Schweden	Seretide Diskus mite	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Schweden	Seretide Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Schweden	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Schweden	Seretide Diskus forte	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Niederlande	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Niederlande	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Niederlande	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Niederlande	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Niederlande	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Niederlande	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Vereinigtes Königreich	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Vereinigtes Königreich	Seretide 100 Accuhaler	50/100	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Vereinigtes Königreich	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Vereinigtes Königreich	Seretide 250 Accuhaler	50/250	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation
Vereinigtes Königreich	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Vereinigtes Königreich	Seretide 500 Accuhaler	50/500	Einzel dosiertes Pulver zur Inhalation	Zur Inhalation

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON SERETIDE DISKUS UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Seretide Diskus und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I des Gutachtens) enthalten Salmeterol und Fluticasonpropionat, eine Fixkombination des langwirksamen β -Agonisten (LABA) Salmeterol und des inhalativen Kortikoids (ICS) Fluticasonpropionat (FP), und sind für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale angezeigt, wenn die Anwendung eines Kombinationspräparates (langwirksamer Beta-2-Agonist und inhalatives Kortikoid) angebracht ist: bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder bei Patienten, die mit einem inhalativen Kortikoid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

In einigen EU-Mitgliedstaaten sind Seretide Diskus und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) zugelassen. Im MRP ist Schweden der Referenzmitgliedstaat und Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Deutschland, Italien, Irland, Luxemburg, die Niederlande, Portugal, Spanien und das Vereinigte Königreich sind die betroffenen Mitgliedstaaten.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten eine Typ-II-Änderung gemäß dem MRP, um die derzeit zugelassenen Indikationen auf die initiale Erhaltungstherapie (IMT) mit der Fixkombination bei Patienten mit chronisch persistierendem Asthma bronchiale zu erweitern. Am 3. August 2005 lehnten der Referenzmitgliedstaat und die betroffenen Mitgliedstaaten die Änderung zur Erweiterung der Indikation ab. Der Haupteinwand bezüglich der Identifikation der Patientenpopulation, insbesondere derjenigen Patienten, die auf inhalative Kortikoide allein ansprechen würden, war nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen waren der Ansicht, dass es sich bei den während des MRP festgestellten Problemen um Fragen des klinischen Managements handelt, die als solche nicht durch die Durchführung weiterer klinischer Studien beantwortet werden können. Am 12. August 2005 beantragten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der EMEA ein Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 13 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission. Die Fragestellung, mit der sich der CHMP befassen sollte, war, ob die Einleitung einer initialen Erhaltungstherapie mit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat bei allen Patienten mit chronisch persistierendem Asthma bronchiale angebracht ist.

Der CHMP führte eine Neubewertung der Daten des Antrags auf die Typ-II-Änderung durch. Auf der Grundlage der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters sowie der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten erörterte der CHMP die Frage, ob die initiale Erhaltungstherapie mit der Fixkombination angebracht ist.

WIRKSAMKEIT

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben in einer Reihe von umfangreichen und gut durchgeführten klinischen Studien belegt, dass bei Patienten mit mittelschwerem chronisch persistierendem Asthma bronchiale, die mit einem kurzwirksamen β -Agonisten allein schlecht eingestellt sind, die Einleitung einer Kombinationstherapie mit Salmeterol und Fluticason die Symptomkontrolle wirksamer verbessert als die Einleitung einer Behandlung mit Salmeterol oder Fluticason allein.

Eine Untergruppe der GOAL-Studie („Gaining Optimal Asthma Control“ – eine Studie über die Optimierung der Asthmakontrolle), und zwar Stratum 1, Addendum, Schritt 1 (Patienten ohne inhalatives Kortikoid bei Aufnahme in die Studie, die die Kriterien für mittelschweres persistierendes Asthma bronchiale erfüllten und für Seretide 50/100 oder FP 100 μ g randomisiert wurden), kann als geeignete Zielpopulation für die Bewertung der Eignung von Seretide als IMT betrachtet werden. Patienten mit leichtem persistierendem Asthma bronchiale kommen nicht als Kandidaten für eine

Kombinationstherapie als IMT in Frage, und Patienten mit schwererer Erkrankung bedürfen intensiverer Therapieansätze.

Der primäre Endpunkt in der GOAL-Studie war der Anteil der Patienten, die eine Asthmakontrolle erreichten (gute Kontrolle des Asthmas). Nach Ansicht des CHMP ist die Verwendung der "Kontrolle des Asthmas" als primäre Wirksamkeitsvariable ein zuverlässiger Parameter für den klinischen Zustand des Patienten und insofern klinisch sinnvoll.

Der CHMP hatte Bedenken, dass eine allgemeine Empfehlung, d.h. die Aufnahme des Anwendungsgebiets in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), zu einer Überbehandlung insbesondere bei Patienten führen könnte, die auf inhalative Kortikoide allein angesprochen hätten. Das von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Anwendungsgebiet zur Einbeziehung von "*Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale, die mit kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation allein nicht ausreichend eingestellt sind und mindestens zwei der folgenden klinischen Merkmale von Asthma bronchiale zeigen: eingeschränkter Atemstrom, tägliche Anwendung von Notfallmedikamenten, tägliche Symptome (tagsüber und/oder nachts)*" wurde nicht für akzeptabel befunden, da es effektiv keine Patientengruppe identifiziert, die einer Kombinationstherapie bedarf.

Dennoch räumte der CHMP ein, dass die aktuellen klinischen Leitlinien (z. B. die Leitlinien der Global Initiative for Asthma [GINA]) Umstände beschreiben, die zur Einleitung einer Erhaltungstherapie mit der Kombination führen könnten. Deshalb hielt es der CHMP für akzeptabel, den Ärzten eine Orientierungshilfe bezüglich der am besten geeigneten Dosierungsstrategie für die Einleitung einer Erhaltungstherapie mit der Fixkombination zu geben. Eine Empfehlung in Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ wurde als akzeptabel betrachtet.

Die Empfehlung in Abschnitt 4.2 erlaubt einen kurzfristigen Versuch mit Seretide Diskus bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale, bei denen unbedingt eine schnelle Asthmakontrolle erforderlich ist. Die Initialdosis ist zweimal täglich 1 Inhalation von 50 µg Salmeterol und 100 µg FP. Der Text weist auch darauf hin, dass es wichtig ist, die Therapie auf inhalative Kortikoide allein zu reduzieren (Step-down), sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist. Ferner wird hervorgehoben, dass Seretide bei Patienten mit leichtem und schwerem Asthma bronchiale nicht als IMT geeignet ist und dass für die meisten Patienten im Allgemeinen inhalative Kortikoide nach wie vor das Mittel der ersten Wahl sind.

Zusätzlich zur Aktualisierung in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden einige faktische Daten aus der GOAL-Studie, insbesondere der Zeitpunkt des Erreichens einer rascheren Asthmakontrolle mit Seretide im Vergleich zu ICS allein, in Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen. Außerdem wurden die bisherigen Informationen in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend der Empfehlung in Abschnitt 4.2 geändert.

SICHERHEIT

Daten aus sechs zulassungsrelevanten (pivotalen) Studien und zwei unterstützenden Studien wurden vorgelegt, um das Sicherheitsprofil von Salmeterol/FP bei Einleitung als Erhaltungstherapie zu belegen. Das Sicherheitsprofil von Salmeterol/Fluticasonpropionat ist zwar wohl bekannt, doch der CHMP hielt es nicht für gerechtfertigt, die gesamte vorgesehene Zielpopulation einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen durch Beta-Agonisten auszusetzen. Im Einklang mit den obigen Argumenten war der CHMP nicht einverstanden mit einer allgemeinen Empfehlung für die IMT mit der Fixkombination in Abschnitt 4.1., hielt es jedoch für akzeptabel, eine Orientierungshilfe für einen kurzfristigen Versuch einer initialen Erhaltungstherapie mit Seretide in Abschnitt 4.2 aufzunehmen.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Der CHMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 13 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Seretide Diskus und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I);
- der CHMP war der Ansicht, dass die Aufnahme einer Indikation für die initiale Erhaltungstherapie mit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht akzeptabel ist, da sie zu einer Überbehandlung insbesondere von Patienten führen könnte, die auf inhalative Kortikoide allein angesprochen hätten. Der CHMP hielt es nicht für akzeptabel, die gesamte Zielpopulation den mit Beta-Agonisten verbundenen unerwünschten Wirkungen auszusetzen;
- der CHMP war sich jedoch darin einig, dass eine Empfehlung für einen kurzfristigen Versuch mit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat als initiale Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale, bei denen unbedingt eine rasche Asthmakontrolle erforderlich ist, in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels akzeptabel ist;
- der CHMP kam darin überein, dass faktische Daten aus der GOAL-Studie, insbesondere der Zeitpunkt des Erreichens einer rascheren Asthmakontrolle mit Seretide im Vergleich zu ICS allein, in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollten und dass in diesem Abschnitt einige Änderungen entsprechend der vereinbarten Empfehlung in Abschnitt 4.2 erforderlich sind;

hat der CHMP die Bewilligung der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III

Anmerkung: Dieser Anhang III (Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage) entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 6(13) für Seretide Diskus und und damit verbundene Bezeichnungen . Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten den Anhang III gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass Anhang III nicht dem endgültigen Text entspricht.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/100 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/250 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/500 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I- ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis von Seretide enthält:
50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale

Seretide Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta₂-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Hinweis:Die Stärke Seretide 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Seretide ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ < 50 % des Normwertes) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Seretide Diskus ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den Behandlungserfolg erforderlich ist, Seretide Diskus täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke des Seretide, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Kortikoid allein zu inhalieren.** Patienten, die einen langwirksamen Beta₂-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Seretide heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von Seretide verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält. Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass etwa die halbe Tagesdosis Fluticasonpropionat (in Mikrogramm) bei Asthmapatienten so wirksam ist wie die ganze Tagesdosis anderer inhalativer Steroide; z. B. entsprechen 100 µg Fluticasonpropionat etwa 200 µg (FCKW-haltigem) Beclometasondipropionat oder Budesonid. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines Beta₂-Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma bronchiale

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat

oder

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat

oder

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerem Asthma bronchiale (definiert als: Patienten mit täglichen Symptomen, mit täglicher Anwendung von Akutmedikation und mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle essentiell ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Seretide in Form einer Initialbehandlung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 µg Salmeterol und 100 µg Fluticasonpropionat. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und abgewogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikoid allein reduziert werden kann.

Waren ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Seretide ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Seretide 50 µg/100 µg ist nicht angemessen für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikoid

allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder ab 4 Jahren:

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Die für Kinder maximal zugelassene Dosis Fluticasonpropionat, abgegeben aus einem Seretide Diskus, ist 100 µg 2-mal täglich.

Für die Anwendung von Seretide bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

COPD

Erwachsene:

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Spezielle Patientengruppen:

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung von Seretide bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Anwendung des Diskus:

Das Inhalationsgerät wird geöffnet und dadurch gespannt, indem der Hebel verschoben wird. Das Mundstück wird dann an den Mund gesetzt, so dass die Lippen es umschließen können. Die Einzeldosis kann dann inhaliert werden, und der Diskus wird geschlossen.

4.3 Gegenanzeigen

Seretide ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit (Allergie) gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder den sonstigen Bestandteil kontraindiziert (siehe 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Behandlungsschema von Asthma bronchiale sollte im Allgemeinen einem schrittweisen Vorgehen folgen. Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung sollte klinisch und durch Lungenfunktionstests kontrolliert werden.

Seretide Diskus soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Arzneimittel für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Behandlung von Symptomen ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes, und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen. Der Patient sollte auch dann von einem Arzt untersucht werden, wenn die derzeitige Dosierung von Seretide für eine adäquate Kontrolle des Asthma bronchiale nicht ausreicht. Für Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD sollte die zusätzliche Anwendung von Kortikoiden erwogen werden.

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit Seretide nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie auch mit einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein, es sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Seretide bei Patienten mit Lungentuberkulose mit Vorsicht anzuwenden.

Seretide ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie oder Thyreotoxikose mit Vorsicht anzuwenden.

Es ist sehr selten über einen Anstieg der Blutglukosespiegel berichtet worden (siehe 4.8 Nebenwirkungen), und dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden.

Durch eine systemische Beta₂-Agonisten-Behandlung kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorgerufen werden, nach Inhalation therapeutischer Dosierungen liegen die Plasmaspiegel von Salmeterol im Allgemeinen jedoch sehr niedrig.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens nach der Anwendung ausgelöst werden. Die Anwendung von Seretide Diskus sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Seretide enthält Lactose bis zu 12,5 mg pro Einzeldosis. Diese Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Intoleranz unbedenklich.

Die Umstellung des Patienten auf die Behandlung mit Seretide sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, insbesondere, wenn anzunehmen ist, dass die Nebennierenrindenfunktion durch eine frühere systemische Kortikoidbehandlung beeinträchtigt ist.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikoid stehen, regelmäßig zu messen.

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticasonpropionat (typischerweise $\geq 1000 \mu\text{g}$ pro Tag) inhalieren. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen zwischen $500 \mu\text{g}$ und weniger als $1000 \mu\text{g}$ beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle.

Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern. Die Umstellung von kortikoidpflichtigen Patienten auf die Inhalationsbehandlung und ihre anschließende Betreuung erfordern eine sorgfältige Überwachung, da sich die durch eine langfristige systemische Kortikoidtherapie eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion nur allmählich normalisiert. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion sollte geprüft werden, ob in besonderen Stresssituationen (z. B. Exazerbation des Asthma, Atemwegsinfektion, Operation) die Anwendung oraler Kortikoide notwendig ist.

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erheblich erhöhen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten Inhibitoren des Enzyms CYP3A (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von sowohl nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen betaadrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte, klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom P450 3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, verglichen mit Fluticasonpropionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Deshalb ist Vorsicht geboten, und eine Langzeit-Behandlung mit solchen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft und Stillzeit am Menschen vor, um mögliche Folgeschäden zu beurteilen. In Tierstudien zeigen sich fötale Missbildungen nach der Anwendung von Beta₂-Rezeptoragonisten und Kortikoiden (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Die Anwendung von Seretide bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus. Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigst wirksame Dosis an Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Bezüglich Wirkstoffkonzentrationen in der Muttermilch liegen keine Daten vor. Sowohl Salmeterol als auch Fluticasonpropionat werden in der Milch von Rattenweibchen gefunden. Die Anwendung von Seretide bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für das Kind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Da Seretide Salmeterol und Fluticasonpropionat enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich Einzelfälle). Die Angaben für sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen sind aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei ihr Auftreten in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde. Sehr seltene Nebenwirkungen stammen aus Spontanberichten nach Markteinführung.

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
Immunsystem	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem), Atembeschwerden (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus), anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten
Endokrines System	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt, Glaukom	Sehr selten
Stoffwechsel und Ernährung	Hyperglykämie	Sehr selten
Psyche	Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Sehr selten

Nervensystem	Kopfschmerzen	*Sehr häufig
	Tremor	Häufig
Herz-Kreislauf-System	Palpitationen	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie)	Sehr selten
	Irritation der Rachenschleimhaut	Häufig
Atmung, Brustraum und Mediastinum	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Paradoxe Bronchospasmus	Sehr selten
	Muskelkrämpfe	Häufig
Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen	Arthralgien	Sehr selten
	Myalgien	Sehr selten

* unter Placebo häufig berichtet

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta₂-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Durch den Fluticasonpropionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung von Seretide Diskus der Mund mit Wasser ausgespült bzw. gegurgelt wird. Bei symptomatischer Candidiasis empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzerkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Seretide Diskus sollte währenddessen fortgeführt werden.

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Es ist sehr selten über Hyperglykämie berichtet worden (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Seretide verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Die bevorzugten Antidote sind kardioselektive Beta-Blocker, die bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind. Wenn die Behandlung mit Seretide aufgrund einer Überdosierung des Beta-Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung

gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, und eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung: Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticasonpropionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat: Siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Risiko einer Nebennierenrindensuppression. Die Kontrolle der adrenalen Reserve kann notwendig sein. In den Fällen einer Überdosierung mit Fluticasonpropionat kann die Behandlung mit Seretide in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenergika und andere Antiasthmatica

ATC-Code: R03AK06

Klinische Prüfungen mit Seretide bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Seretide mit dem inhalativen Kortikoid Fluticasonpropionat allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer **vollständigen Asthmakontrolle oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Seretide mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

Gute Asthmakontrolle wurde mit Seretide schneller als mit inhalativem Kortikoid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50% der Patienten eine gute Asthmakontrolle über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Seretide behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten, betrug die Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen Asthmakontrolle bei den mit Seretide behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame Beta ₂ -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS (≤500mcg BDP	75 %	44 %	60 %	28 %

oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)				
Mittlere Dosis ICS (>500-1000mcg BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS /Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

*Gute Asthmakontrolle; gelegentliche Symptome oder Gebrauch von kurzwirksamen Beta₂-Agonisten oder Lungenfunktion von weniger als 80 % des Sollwertes und kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

**Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen Beta₂-Agonisten, keine Lungenfunktion von weniger als 80 % des Sollwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Seretide 50 µg/100 µg bei 2-mal täglicher Inhalation als Initialbehandlung bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale in Betracht gezogen werden kann, wenn eine schnelle Asthmakontrolle als essentiell erachtet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Prüfungen mit Seretide bei COPD-Patienten

Placebo-kontrollierte klinische Prüfungen über 6 und 12 Monate haben gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von Seretide 50 µg/500 µg die Lungenfunktion verbessert und Atemnot sowie die Anwendung von Bedarfsmedikation reduziert. Über einen Zeitraum von 12 Monaten war das Risiko der Gesamtzahl der Exazerbationen der COPD pro Jahr in der Seretide-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe von 1,42 auf 0,99 reduziert. Das Risiko von Exazerbationen, die eine orale Kortikoidbehandlung erforderten, war im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant von 0,81 auf 0,47 pro Jahr reduziert.

Wirkungsmechanismus:

Seretide enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkungsmechanismen haben.

Die beiden Wirkungsmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) Beta₂-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Beta₂-Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame Beta₂-Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

Das Kortikoid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antientzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab.

Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol:

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die mit den verfügbaren Messmethoden technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticasonpropionat:

Die absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Fluticasonpropionat bei Probanden liegt im Bereich von ca. 10 bis 30 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden.

Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich über die Lungen statt, und zwar anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vor-systemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1 % zur Folge hat. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der systemischen Exposition mit Erhöhung der inhalierten Dosis.

Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Kortikoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Präklinische Studien mit Salmeterolxinafoat ergaben nur bei hoher Exposition Hinweise auf embryofötale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Kortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver zur Inhalation ist in Blistern aus einer beschichteten PVC-Bodenfolie mit einer ablösbaren Deckelverbundfolie enthalten. Der Blisterstreifen ist in einem Inhalationsgerät aus Plastik enthalten.

Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten

- 1 Diskus mit 28 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 2 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 3 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 10 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Durch den Diskus wird ein Pulver freigesetzt, das inhaliert wird und in die Lungen gelangt. Ein Zählwerk am Diskus zeigt die Zahl der noch verbleibenden Einzeldosen an. Ausführliche Bedienungshinweise sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMERN

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/100 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat) und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

1 x 28 Inhalationen

1 x 60 Inhalationen

2 x 60 Inhalationen

3 x 60 Inhalationen

10 x 60 Inhalationen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern!

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DISKUS LABEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/100 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

28 oder 60 Einzeldosen

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/250 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

1 x 28 Inhalationen

1 x 60 Inhalationen

2 x 60 Inhalationen

3 x 60 Inhalationen

10 x 60 Inhalationen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern!

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DISKUS LABEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/250 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

28 oder 60 Einzeldosen

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/500 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

1 x 28 Inhalationen

1 x 60 Inhalationen

2 x 60 Inhalationen

3 x 60 Inhalationen

10 x 60 Inhalationen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern!

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DISKUS LABEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/500 mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

28 oder 60 Einzeldosen

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/100 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Seretide Diskus und zugehörige Namen (siehe Annex I) 50/500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Seretide und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Seretide beachten?
3. Wie ist Seretide anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Seretide aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST SERETIDE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Der Seretide Diskus ist ein Inhalationsgerät, das einen Blisterstreifen mit einzeln versiegelten Blisternäpfen enthält. Durch die Blister ist das Pulver zur Inhalation vor äußeren Einflüssen geschützt. Jeder Blisternapf enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat) zusammen mit entweder 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Salmeterol ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der so genannten langwirksamen bronchienerweiternden Arzneimittel (Wirkdauer mindestens 12 Stunden). Er hilft, die Atemwege in der Lunge offen zu halten, damit die Luft leichter ein- und ausgeatmet werden kann. Fluticasonpropionat ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der so genannten Kortikoide, der Schwellung und Reizung in den Lungen reduziert. Diese Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat verhindert Asthmaanfälle, wenn sie regelmäßig angewendet wird. Seretide wirkt nicht bei der Kontrolle von plötzlichen Anfällen von Atemnot und Giemen, bei denen Sie Ihre schnell wirksame Akutmedikation anwenden müssen. Seretide Diskus wird ebenso angewendet bei der regelmäßigen Behandlung der Symptome einer schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD). Um eine bestmögliche Wirkung für die Kontrolle des Asthma bronchiale und die Behandlung von COPD Symptomen zu erzielen, ist es erforderlich, Seretide täglich gemäß der Anweisung Ihres Arztes anzuwenden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON SERETIDE BEACHTEN?

Seretide darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) sind gegen Salmeterolxinafoat, Fluticasonpropionat oder den sonstigen Bestandteil Lactose-Monohydrat.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Seretide ist erforderlich

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung bei einigen Vorerkrankungen engmaschiger überwachen, z. B. bei einer Herzerkrankung einschließlich unregelmäßigem oder schnellem Herzschlag, Schilddrüsenüberfunktion, Bluthochdruck, Diabetes mellitus (Seretide kann den Blutzuckerspiegel erhöhen), niedrigem Kaliumgehalt in Ihrem Blut oder wenn Sie wegen einer Tuberkulose (TB) zurzeit behandelt werden oder behandelt worden sind.

Seretide Diskus enthält Lactose, bis zu 12,5 mg/Einzeldosis. Diese Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Unverträglichkeit unbedenklich.

Wenn Sie Seretide in hohen Dosierungen über einen langen Zeitraum anwenden, besteht die Möglichkeit, dass einer der Wirkstoffe, Fluticasonpropionat, die natürliche Produktion von Steroidhormonen durch die Nebenniere einschränkt. Dies kann die Knochendichte vermindern, Katarakt (Linsentrübung, „grauer Star“), Glaukom (erhöhter Augeninnendruck, „grüner Star“), Gewichtszunahme, „Mondgesicht“, Bluthochdruck und Verlangsamung des Wachstums bei Kindern und Jugendlichen verursachen. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig daraufhin untersuchen und sicherstellen, dass Sie die niedrigste Dosierung von Seretide anwenden, um Ihr Asthma unter Kontrolle zu behalten.

Sehr selten können Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie nach Anwendung hoher Dosierungen von Seretide über einen langen Zeitraum abrupt die Behandlung beenden oder die Dosierung reduzieren. Nebenwirkungen können ebenso auftreten, wenn Sie eine Infektion bekommen oder in Zeiten von extremem Stress sind (wie z. B. nach einem schweren Unfall oder wenn Sie sich einer Operation unterziehen). Diese Nebenwirkungen schließen Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen oder Schläfrigkeit, erniedrigte Kaliumspiegel in Ihrem Blut, erniedrigten Blutdruck und Krampfanfälle ein. Um das Auftreten dieser Symptome zu verhindern, kann Ihr Arzt zusätzliche Kortikoide während dieser Zeit verschreiben.

Bei Anwendung von Seretide mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. In einigen Fällen soll Seretide nicht mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Ihr Arzt muss wissen, ob Sie vor kurzem mit Kortikoiden (zur oralen Anwendung oder intravenös) behandelt worden sind. Dadurch kann das Risiko vermindert werden, dass die Funktion Ihrer Nebenniere beeinflusst wird.

Seretide soll nicht zusammen mit so genannten Beta-Blockern (wie z. B. Atenolol, Propranolol, Sotalol) angewendet werden, solange Ihr Arzt dies nicht ausdrücklich verordnet. Einige Arzneimittel gegen Virus- oder Pilzinfektionen (wie z. B. Ritonavir, Ketoconazol und Itraconazol) können die Menge an Fluticasonpropionat in Ihrem Körper erhöhen und dadurch das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen. Nehmen Sie bitte unter der Behandlung mit Seretide diese Arzneimittel nur dann ein, wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich verordnet hat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Anwendung von Seretide Ihren Arzt um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie während dieser Zeit Seretide anwenden können.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durch die unter Seretide möglichen Nebenwirkungen beeinflusst werden.

3. WIE IST SERETIDE ANZUWENDEN?

Wenden Sie Seretide immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Dosierung

Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihr Seretide jeden Tag so anwenden, wie verordnet, bis Ihnen Ihr Arzt rät, die Anwendung zu beenden.

Seretide Diskus ist ausschließlich für die Inhalation durch den Mund vorgesehen.

Asthma bronchiale

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Seretide mite 50 µg/100 µg Diskus	2-mal täglich 1 Inhalation
Seretide 50 µg/250 µg Diskus	2-mal täglich 1 Inhalation
Seretide forte 50 µg/500 µg Diskus	2-mal täglich 1 Inhalation

Kinder von 4 bis 12 Jahren

Seretide mite 50 µg/100 µg Diskus	2-mal täglich 1 Inhalation
-----------------------------------	----------------------------

Diese Arzneimittel werden nicht für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren empfohlen.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Erwachsene

Seretide forte 50 µg/500 µg Diskus	2-mal täglich 1 Inhalation
------------------------------------	----------------------------

Ihr Arzt wird die niedrigste Dosierung von Seretide Diskus verschreiben, die eine bestmögliche Kontrolle Ihrer Symptome erreicht. Wenn Ihre Symptome gut kontrolliert sind bei einer zweimal täglichen Anwendung von Seretide Diskus, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Dosierung auf eine einmal tägliche Anwendung zu reduzieren. Diese kann entweder einmal abends erfolgen, wenn Sie nächtliche Symptome haben, oder morgens, wenn Sie tagsüber Symptome haben. Es ist sehr wichtig, den Anweisungen Ihres Arztes zu folgen, wie viele Inhalationen Sie brauchen und wie oft Sie Ihr Arzneimittel anwenden sollen.

Wenn es Ihnen nach der Anwendung von Seretide schwer fällt zu atmen oder Ihr Giemen sich verschlimmert, beenden Sie bitte sofort die Anwendung und wenden sich umgehend an Ihren Arzt, so dass Ihre Behandlung überprüft werden kann.

Wenn sich Ihr Asthma verschlechtert oder wenn es nicht gut kontrolliert ist (bei der Ausatmung treten Pfeifgeräusche auf und Sie brauchen mehr von Ihren Arzneimitteln zur Akutbehandlung), erhöhen Sie bitte nicht die Anzahl der Inhalationen von Seretide. Bitte wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, damit er Ihren Gesundheitszustand und Ihre Medikation überprüft und diese entsprechend anpasst.

Wenden Sie Seretide bitte nicht für die Akutbehandlung von Atemnot oder Giemen an, denn es wird Ihnen nicht sofort helfen. In diesen Fällen müssen Sie Ihre Notfallmedikamente (wie z. B. Salbutamol) anwenden, die Sie jederzeit bei sich haben sollen. Bitte seien Sie vorsichtig und verwechseln Ihr Seretide Inhalationsgerät nicht mit dem Inhalationsgerät für die Akutbehandlung.

Art der Anwendung

Ihr Arzt, Ihre Krankenschwester oder Ihr Apotheker wird Ihnen die richtige Anwendung Ihres Inhalationsgerätes zeigen.

Wenn Sie Ihren Seretide Diskus zum ersten Mal aus dem Umkarton nehmen, ist er in geschlossener Stellung.

Der Diskus enthält innen einen Blisterstreifen, der in Blisternäpfen Seretide als einzeldosiertes Pulver enthält. Am Diskus befindet sich ein Zählwerk, das Ihnen zeigt, wie viele Einzeldosen noch übrig sind. Es zählt bis 0 und die Zahlen 5 bis 0 erscheinen in ROT, um Sie darauf hinzuweisen, dass nur noch ein paar Einzeldosen übrig sind. Wenn das Zählwerk eine 0 anzeigt, ist Ihr Inhalationsgerät leer (ist das Pulver aufgebraucht).

Anwendung Ihres Inhalationsgeräts

Durch das Herüberschieben des Hebels öffnet sich ein kleines Loch im Mundstück und ein Blisternapf wird geöffnet, so dass eine Einzeldosis Pulver inhaliert werden kann. Wenn Sie Ihren Diskus schließen, gelangt der Hebel automatisch in seine Ausgangsposition zurück. Mit der äußeren Kappe wird der Diskus geschützt, wenn er gerade nicht benutzt wird. Wenn Sie Ihren Diskus anwenden, folgen Sie bitte den 4 Schritten, wie beschrieben:

1. **ÖFFNEN:** Um den Diskus zu öffnen, halten Sie die äußere Umhüllung in einer Hand und legen den Daumen Ihrer anderen Hand auf den Daumengriff. Schieben Sie den Daumengriff so weit wie möglich von sich weg und Sie hören ein Klicken.



2. **VORBEREITEN DER INHALATION:** Halten Sie den Diskus so, dass das Mundstück auf Sie gerichtet ist. Sie können ihn entweder in Ihrer rechten oder linken Hand halten. Schieben Sie den Hebel so weit wie möglich von sich weg, bis Sie ein Klicken hören. Ihr Diskus ist jetzt einsatzbereit. Jedes Mal, wenn Sie den Hebel verschieben, wird ein Blisternapf geöffnet und das Pulver für die Inhalation freigegeben. Bitte verschieben Sie den Hebel nicht unnötig, denn dadurch werden weitere Blisternäpfe geöffnet und Arzneimittel verschwendet. (Die Freigabe der Einzeldosis wird durch das Zählwerk angezeigt.)



3. **INHALIEREN:** Bevor Sie mit der Inhalation beginnen, lesen Sie diese Hinweise bitte sorgfältig.
 - Halten Sie den Diskus von Ihrem Mund entfernt. Atmen Sie so weit wie möglich aus. Bitte atmen Sie nicht in Ihren Diskus hinein.
 - Setzen Sie das Mundstück an Ihre Lippen. Atmen Sie gleichmäßig und tief durch den Diskus ein, nicht durch die Nase.

- Nehmen Sie den Diskus von Ihrem Mund.
- Halten Sie Ihren Atem etwa 10 Sekunden an bzw. so lange es Ihnen möglich ist.
- Atmen Sie langsam aus.
- Spülen Sie Ihren Mund mit Wasser und spucken es aus, denn dies kann das Auftreten von Soorbefall und Heiserkeit verhindern helfen.



4. **SCHLIEßEN:** Um den Diskus zu schließen, legen Sie Ihren Daumen in den Daumengriff und schieben ihn so weit wie möglich zu sich zurück.

Dadurch gelangt der Hebel automatisch in seine Ausgangsposition zurück. Ihr Diskus ist jetzt wieder für eine neue Inhalation einsatzbereit.



Reinigung Ihres Diskus

Für die Reinigung wischen Sie das Mundstück des Diskus mit einem trockenen Tuch ab.

Wenn Sie eine größere Menge von Seretide angewendet haben, als Sie sollten

Es ist wichtig, Seretide so anzuwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Wenn Sie aus Versehen eine höhere Dosierung anwenden, können bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. schnellerer Herzschlag als sonst üblich, Zitterigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen und auch eine Verminderung der Produktion von Steroidhormonen durch die Nebenniere. Diese Nebenwirkungen gehen gewöhnlich im Laufe der weiteren Behandlung zurück. Haben Sie jedoch über einen längeren Zeitraum größere Dosierungen angewendet, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Seretide vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Seretide anzuwenden, dann tun sie es bitte zum nächsten fälligen Anwendungszeitpunkt. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Seretide abbrechen

Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihr Seretide so anwenden, wie Ihr Arzt es verordnet hat, bis er Ihnen rät, die Anwendung zu beenden. Beenden Sie die Anwendung von Seretide nicht plötzlich, denn dann könnten sich die Symptome verschlimmern und es könnte ein Ungleichgewicht mit den körpereigenen Hormonen auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Seretide Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Anwender auftreten müssen. Um das Auftreten von Nebenwirkungen vermeiden zu helfen, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie die niedrigste Dosierung Seretide bekommen, die Ihr Asthma unter Kontrolle hält. Im Folgenden sind Nebenwirkungen aufgezählt, die von Patienten berichtet wurden, die Seretide angewendet haben.

Sehr häufige Nebenwirkungen: Dies bedeutet, dass mehr als 1 von 10 Behandelten betroffen sind.

- Kopfschmerzen, obwohl diese normalerweise im Laufe der weiteren Behandlung zurückgehen.

Häufige Nebenwirkungen: Dies bedeutet, dass weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten betroffen sind.

- Soorbefall (schmerzhafte, cremig-gelbe erhabene Beläge) im Mund- und Rachenraum. Reizung, Schwellung der Zunge, des Rachens und Heiserkeit. Es hilft, wenn Sie unmittelbar nach jeder Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen und dieses dann ausspucken. Ihr Arzt kann Ihnen zusätzliche Arzneimittel verschreiben, um diese Pilzerkrankung zu behandeln.
- Zittrigkeit und schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Herzklopfen, Palpitationen). Diese Nebenwirkungen sind normalerweise harmlos und gehen im Laufe der weiteren Behandlung zurück.
- Muskelkrämpfe.

Gelegentliche Nebenwirkungen: Dies bedeutet, dass weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten betroffen sind.

- Hautausschlag
- Sehr schneller Herzschlag (Tachykardie).

Sehr selten: Dies bedeutet, dass weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle betroffen sind.

- Anzeichen einer Allergie, wie z. B. Jucken, Schwellung (normalerweise des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens), Atembeschwerden, Giemen oder Husten (Bronchospasmus). Wenn Sie diese Symptome beobachten oder wenn diese plötzlich auftauchen, nachdem Sie Seretide angewendet haben, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung und berichten Sie Ihre Beschwerden, da Sie allergisch auf Seretide sein könnten.
- Seretide kann die normale Produktion von körpereigenen Steroidhormonen beeinflussen, insbesondere, wenn Sie höhere Dosierungen über einen längeren Zeitraum angewendet haben. Die Folgen schließen die Wachstumsverlangsamung bei Kindern und Jugendlichen ein sowie die Verminderung der Knochendichte, Katarakt (Linsentrübung, „grauer Star“), Glaukom (erhöhter Augeninnendruck, „grüner Star“), Gewichtszunahme, Bluthochdruck und „Mondgesicht“ (Cushing Syndrom).
- Unregelmäßiger Herzschlag oder Extraschläge (Arrhythmie). Bitte setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, aber hören Sie nicht mit der Anwendung von Seretide auf, bevor Ihr Arzt es Ihnen nicht geraten hat.
- Blutzuckeranstieg (Glukoseanstieg (Hyperglykämie)). Wenn Sie Diabetiker sind, kann eine häufigere Blutzuckerkontrolle und ggf. eine Anpassung Ihrer bisherigen Diabetesbehandlung erforderlich sein.

- Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, wie z. B. eine unübliche, gesteigerte Aktivität und Reizbarkeit (vor allem bei Kindern).
- Atembeschwerden oder Giemen (Bronchospasmus) verschlimmern sich unmittelbar nach Anwendung von Seretide.
- Schmerzende, geschwollene Gelenke und Muskelschmerzen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder wenn Sie Erfahrungen gemacht haben mit einer der aufgeführten Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind.

5. WIE IST SERETIDE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern.

Sie dürfen Seretide nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Bitte fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Seretide enthält

- 1 Einzeldosis zur Inhalation enthält folgende Wirkstoffe:
50 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat) und 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.
- Der sonstige Bestandteil ist Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

Wie Seretide aussieht und Inhalt der Packung

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Die Inhalationsgeräte sind in einem Umkarton verpackt.

Seretide ist in Packungen mit

1 x 28 Einzeldosen im Diskus oder
1, 2, 3 oder 10 x 60 Einzeldosen im Diskus zur Inhalation

erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Hersteller:

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Vereinigtes Königreich, Tel: +44 (0)1920 463993, Fax: +44 (0)1920 864000

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Seretide Diskus
Belgien	Seretide Diskus
Dänemark	Seretide
Finnland	Seretide Diskus
Frankreich	Seretide Diskus
Deutschland	atmadisc Diskus
Griechenland	Seretide Diskus
Irland	Seretide Diskus
Italien	Seretide Diskus
Luxemburg	Seretide Diskus
Niederlande	Seretide Diskus
Portugal	Seretaide Diskus
Spanien	Seretide Accuhaler
Schweden	Seretide Diskus
Vereinigtes Königreich	Seretide Accuhaler

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar