

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGI DEI, VIA
DI SOMMINISTRAZIONE, TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Seretide Diskus forte	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Austria	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Seretide Diskus standard	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Austria	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Seretide Diskus junior	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio

Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc mite 50µg/100µg Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc 50µg/250µg Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc forte 50µg/500µg Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Grecia	Seretide Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Grecia	Seretide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio

Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Greece	Seretide Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Seretide Diskus 100	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Seretide Diskus 250	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Seretide Diskus 500	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona – Italia	Seretide Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona - Italia	Seretide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona - It Italia aly	Seretide Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13,B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio

Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495-131 Algés, Portogallo	Seretaide Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495-131 Algés, Portogallo	Seretaide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495-131 Algés, Portogallo	Seretaide Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnologico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide Accuhaler	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnologico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide Accuhaler	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnologico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide Accuhaler	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Diskus mite	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio

Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Diskus forte	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 50/100 Diskus	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 50/250 Diskus	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 50/500 Diskus	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 100 Accuhaler	50/100	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 250 Accuhaler	50/250	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio
Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 500 Accuhaler	50/500	Polvere per inalazione pre-dosata	Uso respiratorio

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SERETIDE DISKUS E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Seretide Diskus e denominazioni associate (cfr. allegato I del parere) contengono salmeterolo e fluticasone propionato, una combinazione a dosi fisse del β -agonista a lunga durata d'azione (LABA) salmeterolo e del corticosteroide per via inalatoria (ICS) fluticasone propionato (FP), ed è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria usati "al bisogno" oppure; - in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione.

In diversi stati membri dell'UE, Seretide Diskus e denominazioni associate (cfr. allegato I) sono stati approvati con procedura di mutuo riconoscimento (MPR). Nella MRP la Svezia è lo Stato membro di riferimento e Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Germania, Italia, Irlanda, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna e Regno Unito sono gli Stati membri interessati.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato domanda di variazione di tipo II alla MRP, per estendere le indicazioni attualmente approvate a comprendere la terapia di mantenimento iniziale (IMT) con la combinazione a dose fissa in pazienti con asma cronica persistente. Lo Stato membro di riferimento e gli Stati membri interessati hanno rifiutato la variazione mirante ad estendere le indicazioni il 3 agosto 2005. La principale obiezione ha riguardato l'insufficiente chiarezza sulle modalità di individuazione della popolazione di pazienti, soprattutto dei pazienti che sarebbero in grado di rispondere ai soli corticosteroidi.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio si sono detti del parere che le questioni emerse durante la MPR attengono alla gestione clinica e, in quanto tali, non possono essere affrontate conducendo ulteriori studi clinici. Il 12 agosto 2005 i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato all'EMA un deferimento ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 13, del regolamento (CE) n. 1084/2003.

La questione sottoposta all'attenzione del CHMP ha riguardato l'opportunità di introdurre una terapia di mantenimento iniziale con la combinazione a dose fissa di salmeterolo più fluticasone propionato in tutti i pazienti con asma cronica persistente.

Il CHMP ha riesaminato i dati presentati per la domanda di variazione di tipo II. In seno al CHMP ha avuto luogo una discussione sull'opportunità della terapia di mantenimento iniziale con la combinazione a dose fissa, sulla base delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

EFFICACIA

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno dimostrato in una serie di studi clinici fondamentali e ben condotti che nei pazienti con asma cronica persistente di entità moderata, scarsamente controllata con un beta-2-agonista in monoterapia, la terapia di combinazione con salmeterolo e fluticasone è più efficace nel migliorare il controllo della malattia rispetto al salmeterolo o al fluticasone in monoterapia.

Una sottopopolazione dello studio GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*), ossia i pazienti inclusi nello strato 1, addendum, livello 1 (pazienti non in trattamento con ICS all'ingresso nello studio che soddisfacevano i criteri per l'asma persistente di entità moderata e randomizzati a Seretide 50/100 o FP 100 mcg), può essere ritenuta un'adeguata popolazione bersaglio nella quale valutare l'impiego di Seretide come IMT. I pazienti con asma persistente di lieve entità non sono ritenuti candidabili a ricevere come IMT la terapia di combinazione e i pazienti con una patologia di entità più grave meritano approcci terapeutici più intensivi.

La percentuale di pazienti in cui si è raggiunto un controllo dell'asma ("buon controllo dell'asma") ha rappresentato l'endpoint primario dello studio GOAL. Il CHMP ha giudicato l'assunzione del "controllo dell'asma" come variabile di efficacia primaria un parametro affidabile per valutare la condizione clinica del paziente e, in quanto tale, clinicamente significativo.

Il CHMP ha espresso il timore che una raccomandazione generale, sotto forma di indicazione terapeutica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), avrebbe potuto risolversi in un trattamento eccessivo, soprattutto nei pazienti che avrebbero potuto rispondere bene anche ai corticosteroidi per inalazione in monoterapia. La proposta avanzata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di includere, nell'indicazione terapeutica, la frase "*pazienti con asma persistente non adeguatamente controllata con i soli beta-2-agonisti a breve durata d'azione per inalazione assunti "al bisogno", la cui asma presenti una combinazione di almeno due delle seguenti caratteristiche cliniche: limitazione del flusso d'aria, utilizzo quotidiano di farmaci di emergenza, sintomi quotidiani (di giorno e/o di notte)*" non è stata ritenuta accettabile, in quanto questa frase non individua in modo efficace una popolazione di pazienti che necessiti di una terapia di combinazione.

Il CHMP ha comunque riconosciuto che nelle attuali linee guida cliniche (le linee guida GINA, *Global Initiative for Asthma*) sono illustrate le circostanze che potrebbero portare all'istituzione di una terapia di mantenimento con la combinazione di farmaci. Pertanto, il CHMP ha ritenuto accettabile fornire una guida ai medici sulla più appropriata strategia di dosaggio per iniziare la terapia di mantenimento con la combinazione a dosi fisse. È stato ritenuto accettabile inserire una raccomandazione nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

La raccomandazione inclusa nel paragrafo 4.2 consente di provare per un breve periodo Seretide Diskus in adulti e adolescenti con asma persistente di entità moderata, per i quali sia essenziale conseguire un rapido controllo dell'asma. La dose iniziale consiste in 1 inalazione da 50 mcg di salmeterolo/100 mcg di FP 2 volte al giorno. Nella raccomandazione si sottolinea l'importanza di tornare alla monoterapia con corticosteroidi per inalazione una volta conseguito il controllo dell'asma. Si evidenzia inoltre il fatto che Seretide non è appropriato come IMT nei pazienti con asma di entità lieve o grave e che, in generale, i corticosteroidi per inalazione rimangono la terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti.

Oltre all'aggiornamento nel paragrafo 4.2 dell'RCP, sono stati inseriti alcuni dati basati sull'evidenza emersi dallo studio GOAL, e in particolare nel paragrafo 5.1 dell'RCP "Proprietà farmacodinamiche" sono stati inclusi i dati relativi ai tempi di raggiungimento di un più rapido controllo dell'asma conseguibili con Seretide rispetto ai soli ICS. Anche le informazioni attualmente contenute nel paragrafo 5.1 dell'RCP sono state modificate in linea con la raccomandazione aggiunta nel paragrafo 4.2.

SICUREZZA

A conferma del buon profilo di sicurezza di salmeterolo/FP la cui somministrazione sia stata iniziata come terapia di mantenimento sono stati presentati i dati emersi da sei studi cardine e da due studi di supporto. Anche se il profilo di sicurezza di salmeterolo/fluticasone propionato è ben noto, il CHMP ha ritenuto che non fosse giustificabile esporre l'intera popolazione bersaglio a una maggior incidenza di eventi avversi correlati ai beta-agonisti. In conformità agli argomenti summenzionati, il CHMP non era d'accordo con l'inserimento nel paragrafo 4.1 di una raccomandazione generale per la IMT con la combinazione a dosi fisse, ma ha ritenuto accettabile includere nel paragrafo 4.2 una guida all'utilizzo, per un breve periodo di prova, della terapia di mantenimento iniziale con Seretide.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- il CHMP ha preso in esame il deferimento richiesto ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 13, del regolamento (CE) n. 1084/2003 per Seretide Diskus e denominazioni associate (cfr. allegato I);
- il CHMP non ha ritenuto accettabile includere nel paragrafo 4.1 dell'RCP l'indicazione per la terapia iniziale di mantenimento con la combinazione a dosi fisse di salmeterolo e fluticasone propionato in pazienti con asma persistente di entità moderata, in quanto ciò potrebbe risolversi in un trattamento eccessivo, soprattutto in pazienti che potrebbero rispondere ai corticosteroidi per via inalatoria in monoterapia. Il CHMP non ha ritenuto accettabile esporre l'intera popolazione bersaglio agli eventi avversi correlati ai beta-agonisti;
- il CHMP ha comunque convenuto che è da ritenersi accettabile inserire nel paragrafo 4.2 dell'RCP una raccomandazione per un trattamento a breve termine con la combinazione a dosi fisse di salmeterolo e fluticasone propionato come terapia di mantenimento iniziale in adulti e adolescenti con asma persistente di entità moderata, per i quali sia essenziale conseguire un rapido controllo dell'asma;
- il CHMP ha convenuto che i dati basati sull'evidenza emersi dallo studio GOAL, e in particolare quelli relativi ai tempi di raggiungimento di un più rapido controllo con Seretide rispetto ai soli ICS, debbano essere inclusi nel paragrafo 5.1 dell'SPC, e che sia necessario apportare alcune modifiche in questo paragrafo in linea con la raccomandazione concordata per il paragrafo 4.2.

Il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

ALLEGATO III

NB: Questo allegato III (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto , Etichettatura e Foglio illustrativo) è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 6(13)) per Seretide Diskus e denominazioni associate. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'allegato III come stabilito. Questo allegato III potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata

Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola dose di Seretide fornisce:

Salmeterolo 50 microgrammi (come salmeterolo xinafoato) e fluticasone propionato 100, 250 o 500 microgrammi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione pre-dosata

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Seretide è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"
- oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione

Nota: il dosaggio di Seretide 50/100 microgrammi non è appropriato per il trattamento dell'asma grave negli adulti e nei bambini.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Seretide è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ($FEV_1 < 50\%$ del normale previsto) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Seretide Diskus deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che l'assunzione giornaliera della terapia con Seretide Diskus, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi non presentano sintomi.

I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Seretide rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere graduata al livello inferiore compatibile con un efficace controllo dei**

sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione possono essere passati al trattamento con Seretide somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni.

Deve essere prescritta la dose di Seretide contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Il medico che prescrive deve essere consapevole che, in pazienti con asma, il fluticasone propionato presenta la medesima efficacia ad una dose giornaliera pari a circa la metà di quella degli altri steroidi inalatori. Per esempio, 100 mcg di fluticasone propionato sono circa equivalenti a 200 mcg di beclometasone dipropionato (in formulazione con propellenti CFC) o budesonide.

Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere somministrate dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide.

Dosi consigliate

Asma

Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

oppure

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

oppure

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

In adulti o adolescenti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno per la risoluzione rapida dei sintomi e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un raggiungimento rapido del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con Seretide per un breve periodo di prova. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riveduto valutando l'opportunità di ricondurre la terapia del paziente al trattamento con il solo corticosteroide inalatorio.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Seretide non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di Seretide 50/100 microgrammi non è appropriato in adulti e bambini con asma grave; in pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di impiegare una qualsiasi associazione fissa.

Bambini dai 4 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

La dose massima autorizzata nei bambini di fluticasone propionato somministrato mediante Seretide Diskus è di 100 mcg due volte al giorno.

Non sono disponibili dati sull'uso di Seretide in bambini di età inferiore ai 4 anni.

BPCO

Adulti:

Una dose di 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

Speciali gruppi di pazienti:

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con insufficienza renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Seretide in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Come impiegare il Diskus

L'apparecchio viene aperto ed attivato facendo scorrere la leva. Il boccaglio viene quindi posto in bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può quindi essere inalata e l'apparecchio chiuso.

4.3 Controindicazioni

Seretide è controindicato in pazienti con ipersensibilità (allergia) ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere 6.1 "Elenco degli eccipienti").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità respiratoria.

Seretide Diskus non deve essere usato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il prodotto usato per il sollievo dei sintomi durante un attacco acuto di asma..

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi è indice di un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere sottoposti a visita medica.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidea. Il paziente deve essere esaminato da un medico anche ogni volta che il dosaggio impiegato di Seretide non è stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma. Sia nei pazienti con asma che in quelli con BPCO, deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidea addizionale.

Il trattamento con Seretide non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e deve essere eseguita sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Seretide deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare.

Seretide deve essere somministrato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, incluse anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, ipokaliemia non trattata o tireotossicosi.

Vi sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli della glicemia (vedi 4.8 "Effetti indesiderati") e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Seretide a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Come conseguenza della terapia sistemica con beta-2-agonisti si può verificare ipokaliemia potenzialmente grave ma i livelli plasmatici di salmeterolo che si ottengono, a seguito dell'inalazione di dosi terapeutiche, sono molto bassi.

Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con Seretide Diskus, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

Seretide contiene lattosio fino a 12,5 milligrammi per singola dose. Questa quantità normalmente non determina problemi in pazienti intolleranti al lattosio.

In particolare nei pazienti dove esiste motivo di supporre che la funzione surrenale sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica, il passaggio alla terapia con Seretide deve essere effettuato con cautela.

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. E' molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. **E' importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroide inalatorio venga controllata con regolarità.

Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acuta. Possono essere particolarmente a rischio bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni trattati con alte dosi di fluticasone (tipicamente ≥ 1000 mcg/die). Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1000 mcg. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale acuta nei pazienti includono: traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi di esordio sono tipicamente vaghi e possono includere: anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'alterata funzionalità surrenale residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidea sistemica. Il grado di alterata funzionalità surrenale può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

Il ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'impiego concomitante deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente non superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministrano contemporaneamente il fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (vedi paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Devono essere evitati i beta-bloccanti selettivi e non selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego.

L'uso concomitante di altri farmaci che contengono beta adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo.

In condizioni normali, si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in volontari sani, il ritonavir, (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) alla dose di 100mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato nel plasma. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici attesi superino l'aumento di rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione del fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela ed il trattamento a lungo termine con tali farmaci deve essere, se possibile, evitato.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati sufficienti circa l'uso del salmeterolo e fluticasone propionato durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo per stabilirne i possibili effetti dannosi. In studi nell'animale sono state riscontrate anomalie fetali a seguito di somministrazione di beta-2 agonisti e glucocorticosteroidi (vedi 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

La somministrazione di Seretide nelle donne in stato di gravidanza deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

Nel trattamento di donne in gravidanza deve essere impiegata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento per l'uomo. Nei ratti, sia il salmeterolo che il fluticasone propionato sono escreti nel latte. La somministrazione di Seretide in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si può attendere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di effetti indesiderati addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti. Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo/fluticasone propionato, elencati per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100) e molto rari (<1/10000), incluse segnalazioni isolate. Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione. Gli eventi molto rari sono risultanti dai dati di monitoraggio spontaneo successivo alla commercializzazione del farmaco.

Organo, apparato/sistema	Evento indesiderato	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Alterazioni del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: - Reazioni di ipersensibilità cutanea	Non comuni
	- Angioedema (principalmente del viso ed edema dell'orofaringe), sintomi respiratori (dispnea e/o broncospasmo), reazioni anafilattiche	Molto rari
Alterazioni del sistema endocrino	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma	Molto rari
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Molto rari
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune *
	Tremori	Comuni
Alterazioni cardiache	Palpitazioni	Comuni
	Tachicardia	Non comune
	Aritmie cardiache (incluse: fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Molto rari
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Irritazione della gola	Comune
	Raucedine/disfonia	Comune
	Broncospasmo paradossale	Molto raro
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Artralgia	Molto raro
	Mialgia	Molto raro

* segnalato comunemente con il placebo

Sono stati segnalati gli effetti collaterali farmacologici del trattamento con beta-2-agonisti, quali: tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono ad essere transitori ed a ridursi con il proseguimento regolare della terapia.

A causa del componente fluticasone propionato in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. Sia la raucedine che l'incidenza di candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua dopo l'uso di Seretide. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Seretide Diskus. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, l'inibizione della funzione surrenale, il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, la diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. (vedi 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Vi sono state segnalazioni molto rare di iperglicemia (vedi 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Come con altra terapia inalatoria si può verificare broncospasmo paradossico (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego).

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Seretide, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente. I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono tremore, cefalea e tachicardia. Gli antidoti preferiti sono i beta-bloccanti cardioselettivi che devono essere impiegati con cautela in pazienti con una storia di broncospasmo. Se la terapia con Seretide deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente beta-agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un’appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

Acuto: l’inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l’adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale: Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale. In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, la terapia con Seretide può essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: adrenergici ed altri antiasmatici.

Codice ATC: R03AK06

Studi Clinici con Seretide nell’Asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l’efficacia di Seretide rispetto ad un corticosteroide inalatorio (Fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell’asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del **Controllo Totale dell’asma oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Seretide raggiungeva il controllo dell’asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

Il Buon Controllo dell’asma veniva ottenuto più rapidamente con Seretide che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici non precedentemente trattati con steroidi il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo beta2-agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤500mcg BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (>500-1000mcg BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

*Buon Controllo dell'asma; presenza occasionale di sintomi o uso occasionale di SABA o funzione polmonare inferiore all'80% del previsto unitamente ad assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti collaterali che obblighino ad una modifica della terapia.

**Controllo Totale dell'asma; assenza di sintomi, assenza di uso di SABA, funzione polmonare superiore od uguale all'80% del previsto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti collaterali che obblighino ad una modifica della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che Seretide 50/100 mcg due volte al giorno può essere preso in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in pazienti con asma moderato persistente per i quali sia ritenuto essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Studi Clinici con Seretide nella BPCO:

Studi clinici controllati con placebo, della durata di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare di Seretide 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il controllo dei sintomi. Durante il periodo di 12 mesi il rischio che si verificano riacutizzazioni di BPCO era ridotto, rispetto al placebo, da 1,42 a 0,99 all'anno ed il rischio, rispetto al placebo, di riacutizzazioni che richiedono il trattamento con corticosteroidi orali era ridotto significativamente, da 0,81 a 0,47 all'anno.

Meccanismo di azione:

Il Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci:

Salmeterolo:

Il salmeterolo è un agonista selettivo dei beta-2-adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'esosito del recettore.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei beta 2 agonisti convenzionali a breve durata di azione.

Fluticasone propionato:

Il fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, senza gli effetti collaterali osservati a seguito della somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di salmeterolo e fluticasone propionato somministrati contemporaneamente per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno).

Fluticasone propionato:

La biodisponibilità assoluta del fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 10 ed il 30 % della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in modo irrilevante all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1 %. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

La distribuzione del fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 l) ed un'emivita finale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati.

La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente come metaboliti. La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sull'animale in cui il salmeterolo xinafoato ed il fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di rilievo per la salute umana erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive.

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della co-somministrazione in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere per inalazione è contenuta in blister costituiti da una base preformata di PVC, coperta da alluminio laminato pelabile. La striscia a nastro è contenuta in un apparecchio plastico prestampato. Gli apparecchi in materiale plastico sono disponibili in scatole di cartone che contengono:

- o 1 Diskus da 28 dosi
- o 1 Diskus da 60 dosi
- o 2 Diskus da 60 dosi
- o 3 Diskus da 60 dosi
- o 10 Diskus da 60 dosi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il Diskus eroga una polvere che viene inalata nei polmoni.

Un contatore di dosi sul Diskus indica il numero di dosi rimaste.

Per le istruzioni dettagliate per l'uso vedere il Foglio Illustrativo per il paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Completare con i dati nazionali

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Completare con i dati nazionali

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

NATURA/TIPO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 100 microgrammi di fluticasone propionato per dose

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata

1 x 28 dosi

1 x 60 dosi

2 x 60 dosi

3 x 60 dosi

10 x 60 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Completare con i dati nazionali

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISKUS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Usò inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

NATURA/TIPO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato per dose

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata

1 x 28 dosi

1 x 60 dosi

2 x 60 dosi

3 x 60 dosi

10 x 60 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Completare con i dati nazionali

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISKUS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Usò inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

NATURA/TIPO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato per dose

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata

1 x 28 dosi

1 x 60 dosi

2 x 60 dosi

3 x 60 dosi

10 x 60 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Completare con i dati nazionali

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISKUS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Usò inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata
Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/250 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata

Seretide Diskus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 50/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Seretide e a che cosa serve
2. Prima di prendere Seretide
3. Come prendere Seretide
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Seretide
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SERETIDE E A CHE COSA SERVE

Seretide viene fornito in un dispositivo per inalazione che contiene una striscia di laminato con blister. Il laminato protegge la polvere per inalazione dagli effetti dell'atmosfera. Ciascuna dose contiene 50 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) insieme con 100, oppure 250, oppure 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Il salmeterolo appartiene ad un gruppo di medicinali denominati broncodilatatori a lunga durata d'azione (i cui effetti perdurano per almeno 12 ore). Facilita l'immissione e l'emissione di aria mantenendo libere le vie respiratorie nei polmoni. Il fluticasone propionato è una molecola appartenente ad un gruppo di medicinali denominati corticosteroidi che riduce l'infiammazione e l'irritazione nei polmoni. Questa associazione di salmeterolo e fluticasone propionato, quando impiegata regolarmente, previene il verificarsi degli attacchi di asma. Seretide non agisce controllando gli attacchi improvvisi di mancanza di respiro e di sibili respiratori, nei quali è necessario che Lei impieghi il suo farmaco di pronto impiego a rapida insorgenza di azione. Il Seretide Diskus è anche usato per il trattamento regolare dei sintomi della Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) grave. Seretide deve essere assunto ogni giorno secondo prescrizione medica per agire efficacemente nel controllo dell'asma e nel trattamento dei sintomi della BPCO.

2. PRIMA DI USARE SERETIDE

Non usi Seretide

Se è allergico (ipersensibile) al salmeterolo xinafoato, al fluticasone propionato o all'altro eccipiente lattosio monoidrato.

Faccia attenzione con Seretide soprattutto

Il medico controllerà più attentamente il trattamento se Lei ha una delle seguenti condizioni cliniche concomitanti: malattia cardiaca, compreso un battito cardiaco irregolare o veloce, tiroide iperattiva, pressione del sangue elevata, diabete mellito (Seretide può aumentare il livello di zucchero nel sangue), livelli bassi di potassio nel sangue oppure se Lei si sta curando o è stato curato per la tubercolosi (TB).

Seretide Diskus contiene fino a 12,5 milligrammi di lattosio in ciascuna dose. Tuttavia, il quantitativo di lattosio presente in questo medicinale non causa normalmente problemi alle persone intolleranti al lattosio.

Se impiega alte dosi di Seretide per un periodo prolungato di tempo, uno dei principi attivi, il fluticasone propionato, può causare l'interruzione della produzione naturale di ormoni steroidei da parte delle ghiandole surrenali. Ciò può provocare assottigliamento delle ossa, cataratta, glaucoma, aumento di peso, aspetto arrotondato del viso (a forma di luna), innalzamento della pressione del sangue, e rallentamento della crescita in bambini e adolescenti. Il medico la controllerà regolarmente per verificare l'eventuale comparsa di uno qualsiasi di questi effetti collaterali e ad assicurarsi che Lei assuma la dose minima di Seretide necessaria per controllare la Sua asma.

Molto raramente si possono verificare degli effetti collaterali se Lei ha assunto alte dosi di Seretide per un periodo prolungato di tempo ed interrompe o riduce bruscamente l'assunzione della Sua dose. Si possono anche verificare degli effetti collaterali se Lei contrae un'infezione oppure va incontro a periodi di notevole stress (quali si verificano dopo un grave incidente oppure in seguito ad un intervento chirurgico). Tali effetti includono dolori allo stomaco, senso di stanchezza, perdita di appetito, nausea, diarrea, perdita di peso, mal di testa o sonnolenza, bassi livelli di potassio nel sangue, abbassamento della pressione del sangue e convulsioni. Per prevenire il verificarsi di questi effetti, durante tali periodi il medico Le prescriverà dosi aggiuntive di corticosteroidi.

Assunzione di Seretide con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, compresi quelli per l'asma o quelli ottenuti senza prescrizione medica. In alcuni casi non è appropriato assumere Seretide con altri medicinali.

Il medico dovrà essere informato se Lei è stato trattato recentemente con corticosteroidi (per via orale o iniettiva). Ciò per ridurre il rischio di alterare la funzione delle ghiandole surrenali.

Il Seretide non deve essere assunto con altri medicinali chiamati β -bloccanti (come atenololo, propranololo, sotalolo) a meno che il Suo medico non Le abbia detto di farlo. Alcuni tipi di medicinali antivirali e antifungini (come il ritonavir, il ketoconazolo e l'itraconazolo) possono aumentare la quantità di fluticasone propionato nel corpo e pertanto aumentare il rischio di avere effetti collaterali. Assuma tali medicinali, durante il trattamento con Seretide, solo se glielo ha detto il medico.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico prima di prendere Seretide durante la gravidanza o l'allattamento. Il medico valuterà se può assumere Seretide in tale periodo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che i possibili effetti collaterali associati a Seretide alterino la capacità di guidare o di usare macchinari.

3. COME PRENDERE SERETIDE

Dose modo e tempo di somministrazione

E' molto importante che lei prenda Seretide ogni giorno, secondo prescrizione medica, fino a quando il medico non Le dirà di interrompere il trattamento.

Seretide Diskus deve essere assunto esclusivamente per inalazione per via orale

Asma

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

Seretide 50/100 Diskus una inalazione due volte al giorno

Seretide 50/250 Diskus una inalazione due volte al giorno

Seretide 50/500 Diskus una inalazione due volte al giorno

Bambini dai 4 ai 12 anni di età

Seretide 50/100 Diskus una inalazione due volte al giorno

Questo medicinale non è raccomandato per l'impiego in bambini di età inferiore ai 4 anni.

BPCO Adulti

Seretide 50/500 Diskus una inalazione due volte al giorno

Il medico le prescriverà la dose più bassa di Seretide Diskus in grado di controllare al meglio i sintomi. Se i sintomi sono ben controllati impiegando Seretide due volte al giorno, *il medico può decidere di ridurre la dose ad una sola volta al giorno*. Ciò può essere fatto o una volta alla sera se Lei soffre di sintomi notturni, oppure una volta al mattino, se i sintomi sono diurni. E' molto importante seguire la prescrizione del medico per quanto riguarda il numero di inalazioni da assumere e con quale frequenza assumere il medicinale.

Se, dopo aver assunto Seretide, trova difficile respirare o il suo sibilo respiratorio peggiora, interrompa subito l'uso di Seretide e informi immediatamente il medico in modo che possa valutare la Sua terapia.

Se la sua asma peggiora o non è ben controllata (se ha il respiro sibilante o ha necessità con maggior frequenza di utilizzare il suo medicinale per la rapida risoluzione dei sintomi), non aumenti il numero delle inalazioni di Seretide che sta assumendo. Consulti immediatamente il medico in modo che possa riesaminare la Sua condizione e valutare la terapia di cui Lei ha bisogno.

Non usi Seretide per trattare un attacco improvviso di mancanza di respiro o di sibili respiratori, dal momento che questo farmaco non ha un'azione immediata. In questi casi deve utilizzare un medicinale impiegato per la risoluzione immediata di questi sintomi (come il salbutamolo) che Lei deve sempre avere con sé. Presti attenzione a non confondere l'inalatore di Seretide con il Suo inalatore abituale per la risoluzione immediata dei sintomi.

Istruzioni per un uso appropriato

Il medico, l'infermiere o il farmacista forniranno informazioni sull'uso appropriato dell'inalatore.

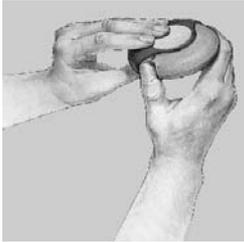
Il Seretide Diskus, una volta tolto dalla scatola, si presenta in posizione "chiuso".

Il dispositivo Diskus contiene dosi (blister) contenenti Seretide sotto forma di polvere. C'è un contatore nella parte superiore del Diskus che indica quante dosi sono rimaste. Il contatore arriva fino a 0 ed i numeri da 5 a 0 appaiono in rosso per avvertire quando sono rimaste solo poche dosi. Una volta che il contatore segna 0, l'inalatore è vuoto.

Uso dell'inalatore

Facendo scorrere la leva del Diskus, si apre un piccolo foro nel boccaglio e viene preparata una dose pronta per essere inalata. Quando il Diskus viene chiuso la leva ritorna automaticamente nella sua posizione originaria, la copertura esterna protegge il Diskus quando non viene usato. Per usare il Diskus, seguire le seguenti fasi:

1. **APERTURA:** Per aprire il Diskus, tenga la parte esterna con una mano e posizionare il pollice dell'altra mano sull'apposito incavo. Spinga con il pollice facendo ruotare la parte interna del dispositivo fino a sentire lo scatto



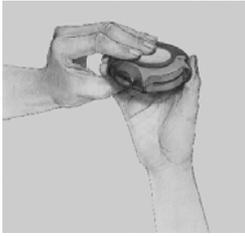
2. **PREPARAZIONE DELLA DOSE:** Tenga il Diskus con il boccaglio rivolto verso di lei. Lo può tenere sia con la mano destra che con la sinistra. Faccia scorrere la leva in avanti fino a sentire lo scatto. Il Diskus è ora pronto per l'uso. Ogni volta che la leva viene fatta scorrere all'indietro viene aperto un blister e viene resa disponibile una dose per l'inalazione. Non giochi con la leva perché questo determina l'apertura del blister e quindi spreco di medicinale.



3. **INALAZIONE:** Legga attentamente questa sezione prima di prendere il medicinale.
 - Tenere il Diskus lontano dalla bocca. Espirare il più profondamente possibile. Non soffi mai dentro il Diskus.
 - Metta il boccaglio fra le labbra. Inspiri profondamente ed in modo regolare attraverso il Diskus e non con il naso.
 - Allontani il Diskus dalla bocca.
 - Trattenga il respiro per circa 10 secondi o il più a lungo possibile.
 - Espiri lentamente.
 - Sciacqui la bocca con acqua e la sputi in quanto ciò può aiutare a prevenire il verificarsi di candidiasi (mughetto) e raucedine.



4. **CHIUSURA:**
 - Per chiudere il Diskus, posizioni il pollice nell'apposito incavo e lo faccia scorrere indietro fino a fine corsa.
 - Quando il Diskus viene chiuso, produce un suono secco di chiusura. In tal modo la leva ritorna automaticamente nella sua posizione originaria ed il Diskus è così pronto per essere nuovamente utilizzato.



Pulizia dell'inalatore

Strofina il boccaglio del Diskus con un tessuto asciutto per pulirlo.

Se prende più Seretide di quanto deve

E' importante assumere Seretide secondo prescrizione medica. Se accidentalmente ha assunto una dose superiore, potrebbe avere effetti collaterali come aumento della velocità del battito cardiaco, sensazione di tremore, mal di testa, debolezza muscolare, dolore alle articolazioni ed anche riduzione della produzione di ormoni steroidei da parte delle ghiandole surrenali. Questi effetti normalmente svaniscono con il proseguimento della terapia, tuttavia, se ha impiegato dosi più elevate per un lungo periodo di tempo, deve consultare il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Seretide

Se dimentica di assumere il medicinale, prenda la dose successiva quando previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Seretide

E' molto importante assumere Seretide ogni giorno secondo prescrizione medica, fino a quando il medico non Le dirà di interrompere il trattamento. Non interrompa bruscamente il trattamento con Seretide dal momento che ciò potrebbe causare un peggioramento dei sintomi e determinare problemi a livello ormonale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Seretide può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico si assicurerà che Lei assuma la dose più bassa di Seretide necessaria a controllare la Sua asma per prevenire il verificarsi di effetti collaterali.

Questi sono gli effetti collaterali riportati da pazienti che hanno assunto Seretide:

Effetti molto comuni: si tratta di effetti che interessano più di 1 persona ogni 10 che assume il medicinale.

- mal di testa, sebbene questo effetto indesiderato normalmente si attenui con il proseguimento della terapia.

Effetti comuni: si tratta di effetti che interessano i pazienti con una frequenza superiore ad 1 persona ogni 100 ma inferiore ad 1 persona ogni 10 che assume il medicinale.

- Mugugno (placche sollevate ulcerative, di colore giallo-crema) in bocca e in gola. Dolorabilità della lingua, della gola e raucedine. Sciacquare la bocca con acqua e sputarla immediatamente dopo l'assunzione della dose può aiutare a prevenire il verificarsi dell'effetto indesiderato. Il medico può prescrivere una medicazione antifungina per trattare il mugugno.
- Sensazione di tremore e battito veloce o irregolare del cuore (palpitazioni). Questi effetti indesiderati sono normalmente innocui e diminuiscono con la prosecuzione della terapia.
- Crampi muscolari.

Effetti non comuni: si tratta di effetti che interessano i pazienti con una frequenza superiore ad 1 persona ogni 1000 ma inferiore ad 1 persona ogni 100 che assume il medicinale.

- Eruzione cutanea (rash)
- Battito cardiaco molto rapido (tachicardia)

Effetti molto rari: si tratta di effetti che interessano meno di 1 persona ogni 10.000 che assume il medicinale.

- Segni di allergia, come prurito, gonfiore (normalmente del viso, delle labbra, della lingua o della gola), difficoltà di respirazione, respiro sibilante o tosse (broncospasmo). Se osserva tali sintomi oppure se essi si presentano improvvisamente dopo l'assunzione di Seretide, informi immediatamente il medico in quanto Lei potrebbe essere allergico a Seretide.
- Seretide può alterare la normale produzione di ormoni steroidei nell'organismo, particolarmente se ne ha assunto alte dosi per un periodo prolungato di tempo. Gli effetti sono il rallentamento della crescita in bambini ed adolescenti, l'assottigliamento delle ossa, cataratta, glaucoma, aumento di peso, innalzamento della pressione del sangue e aspetto arrotondato del viso (a forma di luna: Sindrome di Cushing).
- battito cardiaco irregolare o presenza di battiti cardiaci supplementari (aritmia). Informi il medico ma non smetta di assumere Seretide a meno che non Le venga detto dal medico.
- Aumento del contenuto di zucchero (glucosio) nel sangue (iperglicemia). Se Lei è affetto da diabete, può rendersi necessario un controllo più frequente della glicemia e, eventualmente, un aggiustamento della terapia antidiabetica.
- Sensazione di ansia, sonno disturbato e modifiche comportamentali, come iperattività non usuale e irritabilità (particolarmente nei bambini).
- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante (broncospasmo) che peggiora immediatamente dopo l'assunzione di Seretide.
- Dolore e rigonfiamento delle articolazioni e dolore muscolare.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE SERETIDE

Tenere Seretide fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Non usi Seretide dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Seretide

- I principi attivi sono 50 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 100, 250 o 500 microgrammi di fluticasone propionato
- L'eccipiente è lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

Descrizione dell'aspetto di Seretide e contenuto della confezione

Polvere per inalazione pre-dosata.

I dispositivi sono confezionati in scatole di cartone che contengono:

1 Diskus da 28 dosi

oppure

1, 2, 3 o 10 Diskus contenenti ciascuno 60 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Produttore

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations),

Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom.

Tel: +44 (0)1920 463993

Fax: +44 (0)1920 864000

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Seretide Diskus
Belgio	Seretide Diskus
Danimarca	Seretide
Finlandia	Seretide Diskus
Francia	Seretide Diskus
Germania	atmadisc Diskus
Grecia	Seretide Diskus
Irlanda	Seretide Diskus
Italia	Seretide Diskus
Lussemburgo	Seretide Diskus
Paesi Bassi	Seretide Diskus
Portogallo	Seretaide Diskus
Spagna	Seretide Accuhaler
Svezia	Seretide Diskus
Regno Unito	Seretide Accuhaler

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web