

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 forte Dosieraerosol	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Austria	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Seretide standard Dosieraerosol	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Austria	Glaxo SmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer Gasse 6, 1140 Wien, Austria	Seretide junior Dosieraerosol	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/125	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/250	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/50	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby, Danimarca	Seretide	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Evohaler	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Evohaler	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, P.O. Box 24, FIN-02231 Espoo, Finlandia	Seretide Evohaler	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-roi Cedex, Francia	Seretide	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc mite Dosier-Aerosol FCKW-frei 25 µg/50 µg Druckgasinhalation, Suspension	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc Dosier-Aerosol FCKW-frei 25 µg/125 µg Druckgasinhalation, Suspension	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Germania	Schwarz Pharma Deutschland GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim, Germania	atmadisc forte Dosier-Aerosol FCKW-frei 25 µg/250 µg Druckgasinhalation, Suspension	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Grecia	Seretide Inhaler	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Grecia	Seretide Inhaler	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E Leof. Kifisias 266 15232 Halandri, Athens, Grecia	Seretide Inhaler	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Islanda	GlaxoSmithKline ehf Thverholt 14, 105 Reykjavik, Islanda	Seretide	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Islanda	GlaxoSmithKline ehf Thverholt 14, 105 Reykjavik, Islanda	Seretide	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Islanda	GlaxoSmithKline ehf Thverholt 14, 105 Reykjavik, Islanda	Seretide	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Irlanda	Seretide 50 Evohaler	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Irlanda	Seretide 125 Evohaler	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (trading as: Allen & Hanbury) Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Irlanda	Seretide 250 Evohaler	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona - Italia	Seretide	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona – Italia	Seretide	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona - Italia	Seretide	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/50	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/125	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Lussemburgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v., Rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgio	Seretide 25/250	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portogallo	Seretaide Inalador	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portogallo	Seretaide Inalador	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Portogallo	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque , Miraflores 1495- 131 Algés, Portogallo	Seretaide Inalador	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnológico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide 25/50	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnologico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide 25/125	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Spagna	GlaxoSmithKline SA Parque Tecnologico de Madrid, Calle Severo Ochoa 2, 28760, Tres Cantos, Madrid, Spagna	Seretide 25/250	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Evohaler mite	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Evohaler	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Svezia	GlaxoSmithKline AB Box 516, SE-169 29 Solna Svezia	Seretide Evohaler forte	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 25/50	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 25/125	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline B.V. Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Paesi Bassi	Seretide 25/250	25/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio

Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 50 Evohaler	25/50	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 125 Evohaler	25/125	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso respiratorio
Regno Unito	Glaxo Wellcome UK Limited, trading as Allen & Hanburys Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT, Regno Unito	Seretide 250 Evohaler	50/250	Sospensione pressurizzata per inalazione	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 EVOHALER E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Seretide Evohaler 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 Evohaler e denominazioni associate (cfr. allegato I) sono stati approvati con procedura di mutuo riconoscimento (MPR). Nella MRP il Regno Unito è lo Stato membro di riferimento e Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Germania, Italia, Irlanda, Islanda, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna e Svezia 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 MRP 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 Evohaler 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 2 inalazioni da 25 mcg di salmeterolo e 50 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 Evohaler 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 Evohaler 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 Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/50 microgrammi/dose
sospensione pressurizzata per inalazione

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/125 microgrammi/dose
sospensione pressurizzata per inalazione

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/250 microgrammi/dose
sospensione pressurizzata per inalazione

Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna erogazione di Seretide fornisce:

salmeterolo 25 microgrammi (come salmeterolo xinafoato) e fluticasone propionato 50, 125 o 250 microgrammi (erogati dalla valvola dosatrice). Ciò equivale a 21 microgrammi di salmeterolo e 44, 110 o 220 microgrammi di fluticasone propionato erogati dall'inalatore (dose erogata).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione

Il contenitore contiene una sospensione di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Seretide deve essere impiegato esclusivamente per via inalatoria.

I pazienti devono essere informati che l'assunzione giornaliera della terapia con Seretide, 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, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Seretide rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere graduata alla dose più bassa con cui è mantenuto 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. Nota: il dosaggio di Seretide 25/50 (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) non è appropriato per il trattamento dell'asma grave nei bambini e negli adulti. 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

Adulti ed adolescenti dai 12 anni di età in poi:

Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno.

oppure

Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 125 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno.

oppure

Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 250 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 più 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 due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riverificato 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 25/50 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 di età pari o superiore ai 4 anni

Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno.

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

Non esistono dati disponibili relativi all'uso di Seretide sospensione pressurizzata per inalazione in bambini di età inferiore a 4 anni.

Nei pazienti (particolarmente bambini piccoli), che hanno difficoltà nel coordinare l'inalazione con l'erogazione della dose, si raccomanda di adottare un apparecchio distanziatore per ottenere un beneficio terapeutico superiore (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Speciali gruppi di pazienti:

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

Istruzioni per l'uso:

I pazienti devono ricevere adeguate istruzioni per un uso appropriato dell'inalatore (vedere il Foglio illustrativo per il paziente).

Durante l'inalazione il paziente deve preferibilmente stare in posizione eretta o seduto. L'inalatore è stato progettato per un impiego in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore

Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore togliere il cappuccio protettivo del boccaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare energicamente l'inalatore, quindi effettuare spruzzi nell'aria fino a che il contatore indica il numero 120, per accertarsi che funzioni. Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato da una settimana o più, togliere il cappuccio protettivo del boccaglio, agitare energicamente l'inalatore ed effettuare due spruzzi nell'aria. Ogni volta che l'inalatore viene attivato il contatore di dosi diminuirà di una unità.

Uso dell'inalatore

1. Il paziente deve rimuovere il coperchio del boccaglio premendo delicatamente i lati del coperchio e controllarlo all'interno ed all'esterno per verificare che il boccaglio sia pulito.
2. Il paziente deve agitare bene l'inalatore prima dell'uso.
3. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale fra il pollice e l'indice (il pollice deve appoggiare sulla base dell'inalatore, sotto il boccaglio).
4. Il paziente deve espirare completamente e porre il boccaglio in bocca in mezzo ai denti e chiudendovi le labbra intorno. Non si deve mordere il boccaglio.
5. Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso l'inalatore con la bocca, il paziente deve premere la parte superiore del contenitore metallico per rilasciare Seretide continuando ad inspirare costantemente e profondamente.
6. Trattenendo il respiro, il paziente deve togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare la pressione del dito sulla parte superiore dell'inalatore. Continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile.
7. Se il paziente deve assumere un secondo spruzzo, tenendo l'inalatore in posizione verticale, deve attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 2a a 6.
8. Dopo l'uso riposizionare sempre il coperchio del boccaglio premendolo fino ad udire lo scatto.

IMPORTANTE

Il paziente non deve effettuare in maniera affrettata le fasi 4,5 e 6. E' importante che il paziente inizi a inspirare il più lentamente possibile immediatamente prima di premere l'inalatore. Per le prime volte il paziente deve esercitarsi di fronte ad uno specchio. Se osserva una "nebbiolina" che proviene dalla parte superiore o dai lati dell'inalatore deve ripetere l'operazione partendo dalla fase 2.

E' necessario che il paziente si procuri una nuova confezione di medicinale quando il contatore di dosi mostra il numero 20. Sostituire l'inalatore quando il contatore di dosi presenta il numero 000. Non tentare mai di alterare il numero delle dosi riportate nel contatore o di staccare il contatore dal contenitore metallico.

Il contatore non può essere riportato nella posizione iniziale ed è connesso in maniera permanente al contenitore metallico.

Pulizia dell'inalatore:

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere il contenitore metallico dall'inalatore in materiale plastico.
3. Asciugare l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore plastico con un panno asciutto.
4. Rimettere in posizione il cappuccio protettivo sul boccaglio.

4.3 Controindicazioni

Seretide è controindicato in pazienti con ipersensibilità ad uno qualsiasi dei principi attivi o all'eccipiente.

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 polmonare.

Seretide non è indicato 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 loro medicinale da impiegare per la risoluzione di un attacco acuto di asma. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi dell'asma è indice di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico.

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 sia stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma. Deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidea addizionale.

Il trattamento con Seretide non deve essere interrotto bruscamente.

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 paradossale con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con Seretide Evohaler, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

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 con cui è 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 potrebbero scatenare potenzialmente una crisi surrenale acuta 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 attenzione, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

Poiché l'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni, l'uso di un distanziatore insieme con un inalatore pressurizzato predosato può incrementare il rilascio del farmaco a livello polmonare. Si deve considerare che ciò potrebbe aumentare il rischio di insorgenza di effetti indesiderati sistemici.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidica orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di compromissione della funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che abbiano richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di una compromissione della 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 corticosteroidica sistemica. Il grado di compromissione della 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 superi il rischio di insorgenza di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministri 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

In pazienti con asma 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 attende 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 al 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 collaterali 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 effettuata 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 minore dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento.

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 aspettare 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 o il fluticasone propionato, elencati per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 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 derivano 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 - Angioedema (principalmente del viso ed edema dell'orofaringe), sintomi respiratori (dispnea e/o broncospasmo), reazioni anafilattiche	Non comuni 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 Tremori	Molto comune * 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 paradossoso	Molto raro
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comuni
	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 Evohaler. 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 paradossoso (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 (≤ 500 mcg BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (>500 - 1000 mcg 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).

Meccanismo di azione

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, con meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di salmeterolo e fluticasone propionato somministrati in associazione per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti quando vengono 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 a causa 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 secondo il tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici 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.

Il propellente non clorofluorocarburo, Norflurano, ha dimostrato, in un'ampia serie di specie animali esposte giornalmente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui è probabile siano esposti i pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano (HFA134a)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

1 anno

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Il contenitore non deve essere bucato, rotto o bruciato anche se apparentemente vuoto.

Come per la maggior parte dei farmaci formulati in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sospensione è contenuta in contenitore sotto pressione da 8 ml in lega di alluminio, laccato all'interno, sigillato con una valvola dosatrice. Il contenitore è posto in un inalatore in materiale plastico fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere. Il contenitore è connesso ad un contatore di dosi che mostra il numero delle dosi del medicinale rimanenti. Il numero è visibile in una finestra posta nel retro dell'inalatore in materiale plastico. Un contenitore sotto pressione eroga 120 dosi.

Gli inalatori sono disponibili in scatole di cartone contenenti:

1 inalatore da 120 dosi
oppure 3 inalatori da 120 dosi
oppure 10 inalatori da 120 dosi – uso limitato alle farmacie ospedaliere a scopo di dispensazione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

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 Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/50 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 50 microgrammi di fluticasone propionato per erogazione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano (HFA134a)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione

1 x 120 erogazioni

3 x 120 erogazioni

10 x 120 erogazioni (uso ospedaliero o per farmacia)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 25°C

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

Contenitore pressurizzato. Non deve essere bucato, rotto o bruciato anche se apparentemente vuoto.

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 DELL'EVOHALER

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

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/50 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/125 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 125 microgrammi di fluticasone propionato per erogazione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano (HFA134a)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione

1 x 120 erogazioni

3 x 120 erogazioni

10 x 120 erogazioni (uso ospedaliero o per farmacia)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 25°C

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

Contenitore pressurizzato. Non deve essere bucato, rotto o bruciato anche se apparentemente vuoto.

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 DELL'EVOHALER

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

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/125 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/250 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato per erogazione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano (HFA134a)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione

1 x 120 erogazioni

3 x 120 erogazioni

10 x 120 erogazioni (uso ospedaliero o per farmacia)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 25°C

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

Contenitore pressurizzato. Non deve essere bucato, rotto o bruciato anche se apparentemente vuoto.

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 DELL'EVOHALER

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

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/250 microgrammi/ dose
pressurizzata per inalazione, sospensione
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso

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 Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/50 microgrammi/dose
pressurizzata per inalazione, sospensione

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/125 microgrammi/dose
pressurizzata per inalazione, sospensione

Seretide Evohaler e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 25/250 microgrammi/dose
pressurizzata per inalazione, sospensione

[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 inalatore pre-dosato che eroga il medicinale in una sospensione pressurizzata pronta per l'inalazione. Ciascuno spruzzo fornisce 25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) insieme con 50, oppure 125 oppure 250 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.

2. PRIMA DI USARE SERETIDE

Non usi Seretide

- Se è allergico (ipersensibile) al salmeterolo xinafoato, al fluticasone propionato o all'altro eccipiente Norflurano (HFA 134a).

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).

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 addizionali 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.

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 nell'organismo e pertanto aumentare il rischio di andare incontro ad 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 sospensione pressurizzata per inalazione deve essere assunto esclusivamente per inalazione per via orale

Asma

Adulti e adolescenti dai 12 anni di età in su

Seretide 25/50 due inalazioni due volte al giorno

Seretide 25/125 due inalazioni due volte al giorno

Seretide 25/250 due inalazioni due volte al giorno

Bambini dai 4 ai 12 anni di età

Seretide 25/50 due inalazioni due volte al giorno

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

Il medico le prescriverà la dose più bassa di Seretide sospensione pressurizzata per inalazione in grado di controllare 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 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 fare e con quale frequenza assumere il medicinale.

Nel caso che Lei o il Suo bambino abbiate difficoltà nel coordinare l'inspirazione attraverso la bocca con la pressione sulla bomboletta per rilasciare uno spruzzo, può essere impiegato un distanziatore per migliorare il trattamento con Seretide, particolarmente con i bambini piccoli.

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.

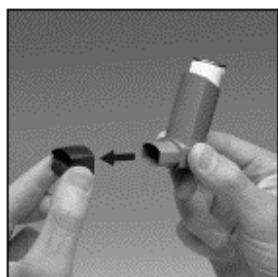
Il medicinale è contenuto in una bomboletta pressurizzata posta all'interno di un rivestimento in plastica munito di un boccaglio. La bomboletta è connessa ad un contatore che mostra il numero delle dosi di medicinale rimanenti.



Il numero è visibile in una finestra posta nel retro del rivestimento in plastica.

Verifica del funzionamento dell'inalatore

Prima di utilizzare l'inalatore per la prima volta, rimuova il coperchio del boccaglio tenendo l'inalatore ai lati fra il pollice e l'indice. Prema delicatamente i lati del coperchio ed estrarlo.



Per assicurarsi che funzioni, agiti energicamente l'inalatore quindi effettui spruzzi nell'aria, fino a che il contatore di dosi indica il numero 120. Ogni volta che viene premuto l'inalatore, viene rilasciato uno spruzzo di medicinale e viene attivato il contatore di dosi che diminuirà di una unità. Faccia attenzione a non far cadere l'inalatore in quanto ciò può far diminuire il numero di dosi segnalate dal contatore.

Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato da una settimana o più, tolga il cappuccio protettivo del boccaglio, agiti energicamente l'inalatore ed effettui due spruzzi nell'aria.

Uso dell'inalatore

E' importante iniziare ad inspirare il più lentamente possibile immediatamente prima di usare l'inalatore.

9. Stia in posizione eretta o seduta mentre si usa l'inalatore.
10. Rimuova il coperchio del boccaglio tenendo l'inalatore ai lati fra il pollice e l'indice. Prema delicatamente i lati del coperchio e lo estraiga. Controlli all'interno ed all'esterno per verificare che il boccaglio sia pulito e che non vi siano oggetti estranei.
11. Agiti l'inalatore prima dell'uso.



Importante, non effettuare in maniera affrettata le successive fasi da 4 a 7:

12. Tenga l'inalatore in posizione verticale fra il pollice e l'indice (il pollice deve appoggiare sulla base dell'inalatore, sotto il boccaglio). Espiri completamente.



13. Ponga il boccaglio in bocca in mezzo ai denti e vi chiuda le labbra intorno. Non morda il boccaglio.



14. Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso l'inalatore con la bocca, prema la parte superiore della bomboletta per rilasciare uno spruzzo continuando ad inspirare costantemente e profondamente.



15. Trattenga il respiro, tolga l'inalatore dalla bocca e interrompa la pressione del dito sulla parte superiore dell'inalatore. Continui a trattenere il respiro per alcuni secondi o comunque finché sia possibile.



16. Sciacqui la bocca con acqua e la sputi in quanto ciò può aiutare a prevenire il verificarsi di candidiasi (mughetto) e raucedine.
17. Se il medico Le ha detto di assumere due spruzzi attenda circa mezzo minuto prima di assumere un ulteriore spruzzo ripetendo le operazioni da 3 a 8.
18. Dopo l'uso riponga sempre immediatamente il coperchio del boccaglio in modo da evitare l'ingresso di polvere. Rimetta il cappuccio protettivo sul boccaglio, premendolo fino ad udire lo scatto.

Si procuri una nuova confezione di medicinale quando il contatore di dosi mostra il numero 20. Smetta di usare l'inalatore quando il contatore presenta il numero 000. Non tenti mai di alterare il numero delle dosi riportate nel contatore o di staccare il contatore dalla bomboletta.

Pulizia dell'inalatore

Per prevenire il blocco dell'inalatore, è importante pulirlo almeno una volta alla settimana. Per pulire l'inalatore:

- Rimuova il cappuccio protettivo del boccaglio.
- Non rimuova la bomboletta dall'inalatore in materiale plastico né durante la pulizia né in alcun altro momento.
- Pulisca l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore plastico con un panno asciutto.
- Rimetta in posizione il cappuccio protettivo sul boccaglio.

Non metta la bomboletta in acqua.

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 instabilità posturale, mal di testa, debolezza muscolare, dolore alle articolazioni ed anche riduzione della produzione di ormoni steroidei da parte delle ghiandole surrenali. Questi effetti

normalmente scompaiono 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, a meno che il medico Le abbia detto di interrompere il trattamento. Non interrompa bruscamente il trattamento con Seretide dal momento che ciò potrebbe causare un peggioramento dei suoi sintomi e generare problemi ormonali. 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 indesiderati.

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.

- Mugghetto (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 collaterale. Il medico può prescrivere una medicazione antifungina per trattare il mugghetto.
- 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 25°C

Non conservare Seretide sospensione pressurizzata per inalazione in un luogo freddo in quanto potrebbe non funzionare perfettamente.

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non deve essere bucata, rotta o bruciata anche se apparentemente vuota.

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 25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato) e 50, oppure 125 oppure 250 microgrammi di fluticasone propionato.
- L'eccipiente è Norflurano (HFA 134a)

Descrizione dell'aspetto di Seretide e contenuto della confezione

Sospensione pressurizzata per inalazione

La bomboletta pressurizzata contiene una sospensione per inalazione di colore da bianco a biancastro. Gli inalatori sono confezionati in scatole di cartone che contengono 1, 3 o 10 inalatori.

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 Wellcome Production

Zone Industrielle No.2, 23 Rue Lavoisier, la madeleine, 27000 Evreux, France.

Tel: +33 2 3223 5500

Fax: +33 2 3223 5558

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

Austria	Seretide Dosieraerosol
Belgio	Seretide
Danimarca	Seretide
Finlandia	Seretide Evohaler
Francia	Seretide
Germania	atmadisc
Grecia	Seretide Inhaler
Islanda	Seretide
Irlanda	Seretide Evohaler
Italia	Seretide
Lussemburgo	Seretide
Paesi Bassi	Seretide
Portogallo	Seretaide Inalador
Spagna	Seretide
Svezia	Seretide Evohaler
Regno Unito	Seretide Evohaler

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