

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Serkep 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Serkep 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder abgemessene (aus dem Ventil abgegebene) Sprühstoß enthält:

Serkep 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer abgegebenen (aus dem Mundrohr abgegebenen) Menge von 21 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 110 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Serkep 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer abgegebenen (aus dem Mundrohr abgegebenen) Menge von 21 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 220 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,73 mg Alkohol pro Inhalation.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Das Behältnis enthält eine weiße bis cremefarbene Suspension.

Serkep 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Die Behältnisse sind in weiße Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer hellvioletten Schutzkappe versehen sind.

Serkep 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Die Behältnisse sind in weiße Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer burgunderroten Schutzkappe versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Serkep ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung einer Kombination von einem langwirksamen Beta₂-Agonisten und einem inhalativen Glucocorticoid angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Glucocorticoiden sowie kurzwirksamen Beta₂-

Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Glucocorticoiden sowie langwirksamen Beta₂-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Serkep ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren angezeigt.

Serkep ist nicht für die Anwendung bei Kindern von 12 Jahren oder jünger und bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren vorgesehen.

Dosierung

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den Behandlungserfolg erforderlich ist, Salmeterol/Fluticason-17-propionat täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat, die sie erhalten, optimal erhalten und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Hinweis: *Serkep* ist nur in zwei Wirkstärken erhältlich, es ist nicht verfügbar in der kleineren Wirkstärke, die 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticason-17-propionat enthält. Andere auf dem Markt befindliche Kombinationsarzneimittel sind in dieser Wirkstärke erhältlich.** Wenn es daher angebracht ist, die Dosis des inhalativen Glucocorticoids unter 125 Mikrogramm zu titrieren, ist ein Wechsel zu einem alternativen Arzneimittel mit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason-17-propionat, das eine niedrigere Dosis des inhalativen Glucocorticoids enthält, erforderlich.

Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Glucocorticoid allein zu inhalieren. Patienten, die einen langwirksamen Beta₂-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation eines alternativen Präparates mit geringerer Wirkstärke als *Serkep* heruntertitriert werden, wenn nach Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Serkep sollte nicht bei Patienten mit leichtem Asthma bronchiale angewendet werden. Bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale kann die Anwendung von *Serkep* in Betracht gezogen werden; dies jedoch nur, wenn die Symptomkontrolle nicht mit einem Arzneimittel mit kleinerer Wirkstärke des Glucocorticoids aufrechterhalten werden kann.

Patienten sollte die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat verordnet

werden, die eine für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticason-17-propionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sind ausreichende Dosierungen eines Beta₂-Agonisten und/oder eines Glucocorticoids zu verschreiben.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene ab 18 Jahren:

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. oder
- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Bei Erwachsenen mit persistierendem mittelschwerem Asthma bronchiale (definiert als: Patienten mit täglichen Symptomen, mit täglicher Anwendung von Akutmedikation und mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle besonders wichtig ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat in Form einer Initialbehandlung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Hinweis: *Serkep* ist in der niedrigsten erhältlichen Stärke der fixen Kombination nicht verfügbar. Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale sollte für die Initialbehandlung ein alternatives Arzneimittel mit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason-17-propionat, das eine niedrigere Dosis des inhalativen Glucocorticoids enthält, verschrieben werden. Die Dosis des inhalativen Glucocorticoids muss zunächst möglicherweise erhöht werden, um die Asthmasymptome zu kontrollieren, und sobald die Symptome kontrolliert sind, soll die Behandlung überprüft werden, und die Dosis des inhalativen Glucocorticoids auf die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltung der Symptomkontrolle verringert werden. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und erwogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Glucocorticoid allein reduziert werden kann. Während der schrittweisen Verringerung der Dosierung sollte der Patient regelmäßig kontrolliert werden.

Wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticason-17-propionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Glucocorticoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. *Serkep* ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Es wird empfohlen, die geeignete Dosierung eines inhalativen Glucocorticoids allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Serkep** bei Kindern im Alter von 12 Jahren und jünger und bei Jugendlichen im Alter von 13–17 Jahren ist nicht erwiesen. **Serkep** darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Benutzung des AeroChamber Plus als Inhalierhilfe zusammen mit **Serkep** wird bei Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder wahrscheinlich Schwierigkeiten haben werden, das Auslösen des Sprühstoßes mit dem gleichzeitigen Einatmen zu koordinieren. **Nur die Inhalationshilfe AeroChamber Plus darf zusammen mit Serkep angewendet werden. Es sollten keine anderen Inhalierhilfen zusammen mit Serkep angewendet werden und Patienten sollten nicht zwischen verschiedenen Typen von Inhalierhilfen wechseln.**

Patienten sollten in den richtigen Gebrauch und die entsprechende Pflege ihres Inhalators und ihrer Inhalierhilfe ebenso wie in deren Funktionsweise eingewiesen werden, um die optimale Aufnahme der inhalierten Wirkstoffe in die Lunge zu gewährleisten. **Patienten sollten an der Benutzung des gleichen Inhalierhilfentyps festhalten, denn das Wechseln zwischen verschiedenen Typen von Inhalierhilfen kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4).**

Bei Patienten, die zuvor ein alternatives Arzneimittel und Inhalierhilfe angewendet haben und auf **Serkep** mit oder ohne AeroChamber Plus Gerät umgestellt werden, sollte immer erneut auf die niedrigste wirksame Dosis titriert werden.

Spezielle Patientengruppen:

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung:
Zur Inhalation.

Hinweise zur Anwendung:

Patienten sollen zu einer ordnungsgemäßen Anwendung ihres Inhalators angeleitet werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation sollte der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Der Inhalator wurde für die Anwendung in der vertikalen Position entwickelt.

Test des Inhalators:

Vor der ersten Anwendung des Inhalators sollte der Patient testen, ob er funktioniert. Der Patient sollte die Schutzkappe vom Mundrohr abziehen, indem leicht an beiden Seiten der Kappe gedrückt wird und den Inhalator zwischen Finger und Daumen halten, wobei der Daumen unten am Mundstück liegt. Um sicherzustellen, dass der Inhalator funktioniert, sollten die Patienten ihn kräftig schütteln, das Mundstück von sich weg halten und auf das Behältnis drücken, um einen Sprühstoß auszulösen. Diese

Schritte sollten mindestens dreimal wiederholt werden, wobei der Inhalator vor jedem Sprühstoß kräftig geschüttelt werden muss, bis das Zählwerk „120“ anzeigt.

Wenn der Inhalator eine Woche oder länger nicht verwendet wurde oder der Inhalator sehr kalt geworden ist (unter 0°C), ist die Schutzkappe vom Mundrohr abzuziehen, der Inhalator kräftig zu schütteln und zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen. Jedes Mal, wenn der Inhalator ausgelöst wird, reduziert sich die Zahl am Zählwerk um eins.

Anwendung des Inhalators:

1. Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundrohr durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe entfernen.
2. Patienten sollten den Inhalator einschließlich des Mundrohres, innen und außen, auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern überprüfen.
3. Patienten sollten den Inhalator kräftig schütteln, um sicher zu stellen, dass mögliche lose Fremdkörper entfernt werden, und die Inhaltsstoffe des Inhalators gleichmäßig durchmischt sind.
4. Patienten sollten den Inhalator zwischen Fingern und Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück aufrecht halten.
5. Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen und dann das Mundrohr mit ihren Lippen fest umschließen. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht auf das Mundrohr zu beißen.
6. Sofort nachdem der Patient beginnt durch den Mund einzuatmen, soll der Wirkstoffbehälter fest nach unten gedrückt werden, um das Arzneimittel freizusetzen, während der Patient gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmet.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, soll das Mundrohr vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Wirkstoffbehälter genommen werden. Die Patienten sollen den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für die zweite Inhalation sollen die Patienten den Inhalator weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor sie die Schritte 3. bis 7. wiederholen.
9. Unmittelbar danach sollen die Patienten die Schutzkappe richtig herum zurück auf das Mundrohr setzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

WICHTIGE INFORMATION

Die Patienten sollen die Schritte 5., 6. und 7. sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen so langsam wie möglich zu beginnen, unmittelbar bevor der Inhalator angewendet wird. Patienten sollen für die ersten Male einen Spiegel zur Hilfe nehmen. Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben vom Inhalator oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollen sie noch einmal bei Schritt 3. anfangen.

Die Patienten sollen nach jeder Anwendung dieses Arzneimittels ihren Mund mit Wasser spülen und dieses ausspucken, und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann das Auf-

treten einer ösophagealen Candidiasis und Heiserkeit verhindern helfen.

Patienten sollen sich an den Arzt wenden, wenn das Zählwerk „020“ anzeigt, um die Weiterversorgung sicher zu stellen. Das Zählwerk hört bei „000“ auf zu zählen, wenn alle Sprühstöße aufgebraucht sind. Der Inhalator ist zu ersetzen, wenn das Zählwerk „000“ anzeigt.

Patienten sollten weder versuchen, die Zahl am Zählwerk zu verändern, noch das Zählwerk vom Wirkstoffbehälter zu trennen. Das Zählwerk kann nicht verstellt werden und es ist dauerhaft mit dem Wirkstoffbehälter verbunden.

Reinigung (auch detailliert in der Packungsbeilage beschrieben):

Ihr Inhalator sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe abziehen.
2. Der Wirkstoffbehälter darf nicht vom Mundrohr getrennt werden.
3. Wischen Sie das Mundstück und das Mundrohr innen und außen mit einem trockenen Tuch oder Taschentuch ab.
4. Die Schutzkappe wieder richtig herum zurück auf das Mundrohr setzen. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

DER INHALATOR DARF NICHT GEWASCHEN ODER IN WASSER GELEGT WERDEN.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Der Therapiebeginn mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen, oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit **Serkep** verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zur Anwendung von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren) oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle des Asthmas und die Patienten sollten erneut ärztlich untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend von einem Arzt untersucht werden sollte. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Glucocorticoiddosis in Betracht zu ziehen.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis von Salmeterol/Fluticason-17-propionat stufenweise auf die niedrigste wirksame Dosis zu verringern. Während die Dosierung schrittweise erniedrigt wird, ist eine regelmäßige Überprüfung des Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Salmeterol/Fluticason-17-propionat eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat soll wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden.

Wie alle glucocorticoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Salmeterol/Fluticason-17-propionat kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Deshalb ist Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht anzuwenden.

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

Wie bei einer anderen Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von **Serkep** sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Glucocorticoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum

verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Glucocorticoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein, seltener sind eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe den unteren Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren Information bezüglich systemischer Effekte von inhalativen Glucocorticoiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Glucocorticoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Glucocorticoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und einer akuten adrenalen Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und einer akuten adrenalen Krise wurden auch bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm Fluticason-17-propionat beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzungen, eine Operation, Infektionen oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Glucocorticoiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticason-17-propionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung einer Inhalierhilfe zusammen mit einem Dosier-Aerosol die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann. Pharmakokinetische Daten nach einer Einmalanwendung haben gezeigt, dass die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol und Fluticason-17-propionat bei Anwendung der AeroChamber Plus Inhalierhilfe mit einer fixen Kombina-

tionssgabe aus Salmeterol und Fluticason-17-propionat bis auf das Doppelte gegenüber der Anwendung mit der Volumatic Inhalierhilfe ansteigen kann.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollte den Bedarf an oralen Corticosteroiden verringern. Die Umstellung von oral corticosteroidpflichtigen Patienten auf die Inhalationsbehandlung und ihre anschließende Betreuung erfordern eine sorgfältige Überwachung, da sich die durch eine langfristige systemische Corticosteroidtherapie eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion nur allmählich normalisiert. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgeschichte eine Notfall-Glucocorticoidbehandlung in hoher Dosierung benötigten, sind ebenfalls gefährdet. An die Möglichkeit einer verbliebenen Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion sollte in Notfallsituationen und besonderen Stresssituationen immer gedacht werden und die Anwendung einer angemessenen Glucocorticoidtherapie muss in Betracht gezogen werden. Das Ausmaß der Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion kann es erforderlich machen, vor der Wahl der Behandlung den Rat eines Spezialisten einzuholen.

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticason-17-propionat erheblich erhöhen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Glucocorticoid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticason-17-propionat mit anderen potenten Inhibitoren des Enzyms CYP3A (siehe Abschnitt 4.5).

In einer 3-jährigen Studie wurde bei Patienten mit COPD, die Salmeterol und Fluticason-17-propionat als fixe Kombination mit dem Diskus/Accuhaler angewendet haben, vermehrt über Infektionen der unteren Atemwege berichtet (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index (< 25 kg/m²) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung (FEV₁ < 30% des Normwertes), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten bei Patienten mit COPD aufmerksam bleiben hinsichtlich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie und anderer Infektionen der unteren Atemwege, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen und einer Exazerbation häufig überschneidet.

Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit **Serkep** überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Serkep** wurde bei COPD-Patienten nicht nachgewiesen. Daher ist **Serkep** nicht für die Behandlung von COPD-Patienten angezeigt.

Die gleichzeitige systemische Anwendung von Ketoconazol erhöht die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol in hohem Maße. Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz

von systemischen Wirkungen (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticason-17-propionat (typischerweise ≥ 1000 Mikrogramm pro Tag) inhalieren. Systemische Effekte können auftreten, besonders, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, eine akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung sowie seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorischer Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression bei Kindern und Jugendlichen ein. Es wird angeraten, das Kind oder den Jugendlichen an einen Pädiater mit zusätzlicher Facharztausbildung in der Pneumologie zu überweisen.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Glucocorticoid stehen, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Glucocorticoids sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann. Hinweis: Serkep ist nur in zwei Wirkstärken erhältlich, es ist nicht verfügbar in der kleineren Wirkstärke, die 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticason-17-propionat enthält, die für Kinder vorgesehen ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Serkep bei Kindern im Alter von 12 Jahren und jünger und bei Jugendlichen im Alter von 13–17 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen dazu keine Daten vor. Serkep darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).**

Serkep enthält Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 0,73 mg Alkohol (Ethanol) pro Inhalation, entsprechend 12 mg/ml. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beta-Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegen wirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potenziell schwere Hypokaliämie kann aus einer Beta₂-Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem, schwerem Asthma bronchiale angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Be-

handlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Fluticason-17-propionat

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom CYP3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticason-17-propionat erreicht. Daher sind durch Fluticason-17-propionat vermittelte, klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticason-17-propionat um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Cortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticason-17-propionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrener Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Glucocorticoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticason-17-propionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150%. Dies reduzierte, im Vergleich mit Fluticason-17-propionat alleine, das Cortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z.B. Itraconazol und cobicistathaltige Produkte, und moderaten CYP3A Inhibitoren, wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticason-17-propionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 7 Tage einen deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen wurden im Hinblick auf den Blutdruck, den Herz-

schlag sowie den Glucose- und Kaliumspiegel im Blut nicht beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol erhöhte nicht die Eliminationshalbwertszeit oder die Akkumulation von Salmeterol nach wiederholter Anwendung.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko kann sich möglicherweise mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ergeben.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral/dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 6 Tage eine geringe, aber nicht statistisch signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticason-17-propionat hin. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von Beta₂-Rezeptoragonisten und Glucocorticoiden (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von *Serkep* bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticason-17-propionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticason-17-propionat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass sowohl Salmeterol als auch Fluticason-17-propionat und ihre Metaboliten in die Milch von Rattenweibchen übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, entweder abzustillen oder die Anwendung von *Serkep* zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden muss.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung am Menschen vor. In Tierstudien ergaben sich jedoch keine Hinweise von Effekten von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auf die Fertilität.

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

Serkep hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da *Serkep* Salmeterol und Fluticason-17-propionat enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Häufigkeiten wurden aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten in der Placebo-Gruppe wurde nicht berücksichtigt.

Siehe Tabelle

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von *Serkep* sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticason-17-propionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum und, selten, im Oesophagus, auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis in Mund und Hals kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Inhalators der Mund mit Wasser ausgespült bzw. gegurgelt wird. Bei symptomatischer Candidiasis in Mund und Hals empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von *Serkep* sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern kön-

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie	Häufig ^{1,3}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Candidose des Oesophagus	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Atembeschwerden (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Atembeschwerden (Bronchospasmus)	Selten
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten	
Endokrine Erkrankungen	Cushing Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig ³
	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Gelegentlich
	Schlafstörung	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Rachenreizung	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kontusion	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Fraktur	Häufig ^{1,3}
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

¹ unter Placebo häufig berichtet

² unter Placebo sehr häufig berichtet

³ in einer COPD-Studie über 3 Jahre berichtet

⁴ siehe Abschnitt 4.4

nen auch Angstzustände, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Salmeterol

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit *Serkep* aufgrund einer Überdosierung des Beta-Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Corticoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, und deshalb sollten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Fluticason-17-propionat

Akute Überdosierung: Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticason-17-propionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Cortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhalierbarem Fluticason-17-propionat: Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Glucocorticoid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Glucocorticoid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In den Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticason-17-propionat sollte die Behandlung mit *Serkep* in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; inhalative Sympathomimetika
ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Serkep enthält Salmeterol und Fluticason-17-propionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

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

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

Fluticason-17-propionat:

Das Glucocorticoid Fluticason-17-propionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antiinflammatorische Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Glucocorticoidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Prüfungen mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason-17-propionat mit dem inhalativen Glucocorticoid Fluticason-17-propionat allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Glucocorticoids

allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer ****vollständigen Asthmakontrolle** oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Glucocorticoid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Glucocorticoiddosis erreicht.

**Gute Asthmakontrolle* wurde mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat schneller als mit inhalativem Glucocorticoid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine *gute Asthmakontrolle* über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten betrug die Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen *Asthmakontrolle* bei den mit Salmeterol/ Fluticason-17-propionat behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

Siehe Tabelle

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Salmeterol/Fluticason-17-propionat 50/100 µg bei 2-mal täglicher Inhalation als Initialbehandlung bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale, für die eine schnelle Asthmakontrolle als essenziell erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame Beta ₂ -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS (≤ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (> 500 – 1000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

* Gute Asthmakontrolle; ≤ 2 Tage mit Symptom-Score größer 1 (Symptom-Score 1 ist definiert als „Symptome während eines kurzen Zeitraumes am Tag“), Gebrauch von kurzwirksamen Beta₂-Agonisten an ≤ 2 Tagen oder ≤ 4-mal in der Woche oder Peak-Flow Morgenwert ≥ 80 % des persönlichen Bestwertes, und kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen Beta₂-Agonisten, Peak-Flow Morgenwert ≥ 80 % des persönlichen Bestwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol/Fluticason-17-propionat über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch Beta-Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1%] versus 0; Palpitationen: 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$];

Muskelkrämpfe: 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Glucocorticoiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6%] versus 16 [8%]; Heiserkeit: 2 [2%] versus 4 [2%]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch Beta-Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Glucocorticoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Die Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US-Studie, die die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu der üblichen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen untersuchte. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede beim primären Endpunkt der kombinierten Anzahl von atemwegsbedingten Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Ereignissen gab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle bei 13.176 Patienten, die mit Salmeterol behandelt wurden im Vergleich zu 3 Todesfällen bei 13.179 Patienten unter Placebo). Die Studie wurde nicht entwickelt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu bewerten, und nur 47% der Probanden berichteten von der Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu Studienbeginn.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP gegenüber FP allein bei Asthma

Zwei multizentrische 26-wöchige Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP im Vergleich zu FP allein zu vergleichen; die eine Studie mit erwachsenen und jugendlichen Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Studie bei Kindern im Alter von 4–11 Jahren (VESTRI-Studie). In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Studienteilnehmer mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhauseinweisungen oder Asthma-Exazerbationen im Vorjahr. Das primäre Ziel jeder Studie war zu bestimmen, ob der Zusatz von LABA zur ICS-Therapie (Salmeterol-FP) im Vergleich zur ICS-Therapie allein (FP) nicht unterlegen war im Hinblick auf das Risiko von schweren asthmabedingten

Schwere asthmabedingte Ereignisse in den 26-wöchigen AUSTRI und VESTRI Studien

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP Allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP Allein (n = 3.101)
Kombinierter Endpunkt (asthmabedingte Krankenhauseinweisung, endotracheale Intubation oder Todesfälle)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Todesfälle	0	0	0	0
Asthmabedingte Krankenhauseinweisung	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

^a Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95% KI für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

^b Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95% KI für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

Ereignissen (asthmabedingte Krankenhauseinweisungen, endotracheale Intubation und Tod). Ein sekundäres Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von ICS/LABA (Salmeterol-FP) der ICS-Therapie allein (FP) in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbationen überlegen ist (definiert als Verschlechterung von Asthma, mit zusätzlichem Bedarf an systemischen Kortikoiden für mindestens 3 Tage oder einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus oder in der Notaufnahme wegen Asthma, das zusätzlich mit systemischen Kortikoiden zu behandeln ist).

Insgesamt 11.679 und 6.208 Probanden wurden randomisiert und in den AUSTRI- und VESTRI-Studien entsprechend behandelt. Für den primären Endpunkt bezogen auf die Sicherheit wurde eine Nicht-Unterlegenheit in beiden Studien erreicht (siehe Tabelle oben).

Für den sekundären Wirksamkeitsempunkt zeigten beide Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation für Salmeterol-FP im Vergleich zu FP, jedoch nur AUSTRI erfüllte statistische Signifikanz (siehe Tabelle unten).

Kinder und Jugendliche

In der Studie SAM101667 bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma ist die Kombination von Salmeterol/Fluticason-17-propionat ebenso wirksam wie die Verdoppelung der Dosis von Fluticason-17-propionat bezogen auf Symptomkontrolle und Lungenfunktion. Diese Studie war nicht dafür vorgesehen, die Wirkung auf Exazerbationen zu untersuchen.

In einer randomisierten Studie bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren [n = 428] wurde Salmeterol/Fluticason-17-propionat Diskus (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zwei-

mal täglich) mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol (25/50 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich) über eine 12-wöchige Behandlungsphase verglichen. Die adjustierten mittleren Veränderungen vom Ausgangswert des expiratorischen Spitzenfluss am Morgen waren über die Wochen 1 bis 12 37,7 l/min in der Diskus-Gruppe und 38,6 l/min in der Dosier-Aerosol-Gruppe. Verbesserungen hinsichtlich der Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation und Symptome konnten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Eine 8-wöchige multizentrische, doppelblinde Studie wurde an japanischen pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 4 Jahren) mit infantilem Asthma bronchiale durchgeführt, um Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP Dosier-Aerosol (25/50 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal am Tag) mit FP allein (50 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal am Tag) zu vergleichen. 99% (148/150) und 95% (142/150) der Patienten, die randomisiert wurden und Salmeterol-FP beziehungsweise FP allein erhielten, schlossen die doppelt blinde Phase der Studie ab. Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Salmeterol/FP Dosier-Aerosol (25/50 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal am Tag) wurde in einer 16-wöchigen, open-label, Verlängerungsbehandlung untersucht. 93% (268/288) beendeten die Verlängerungsperiode. Die Studie hat den primären Endpunkt der durchschnittlichen Baseline-Änderung des Total Asthma Symptom Scores (doppelblind) nicht erreicht. Es wurde keine statistisch signifikante Überlegenheit von Salmeterol/FP gegenüber FP allein gezeigt (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Keine klinisch signifi-

	AUSTRI		AUSTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP Allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP Allein (n = 3.101)
Anzahl der Patienten mit einer Asthma-Exazerbation	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

kanten Unterschiede im Sicherheitsprofil wurden zwischen Salmeterol/FP und FP allein (8-wöchiger doppelblinder Abschnitt) festgestellt; des Weiteren wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Signale bei der Behandlung mit Salmeterol/FP in der 16-wöchigen open-label Verlängerungsbehandlung identifiziert. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Salmeterol-FP reichen jedoch nicht aus, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis bei Kindern unter 4 Jahren zu ermitteln.

Fluticasonpropionathaltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft

Eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich wurde durchgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen festzustellen und zwar nach Gabe von inhalativem FP allein und der Kombination Salmeterol-FP im ersten Trimester bezogen auf nicht-FP-haltige inhalative Kortikoide. In diese Studie wurde kein Placebo-Vergleichspräparat eingeschlossen.

In der Asthma-Kohorte von 5362 Schwangerschaften unter ICS-Behandlung im ersten Schwangerschaftstrimester wurden 131 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert; 1612 (30%) Schwangere waren mit FP oder Salmeterol-FP behandelt worden, von denen 42 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert wurden. Die angepasste Odds Ratio für schwere angeborene Fehlbildungen, die nach einem Jahr diagnostiziert wurden, war 1,1 (95% KI: 0,5–2,3) für FP-exponierte vs. nicht-FP-, ICS-exponierte Schwangere mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95% KI: 0,7–2,0) für Schwangere mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimester mit FP allein gegenüber Salmeterol-FP identifiziert. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen über den gesamten Schweregrad von Asthma reichte von 2,0 bis 2,9 bezogen auf 100 FP-exponierte Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer Studie von 15.840 Schwangerschaften ohne Asthma-Therapien in der General Practice Research Database (2,8 Ereignisse schwerer angeborener Fehlbildungen pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab. Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung

therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die mit den verfügbaren Messmethoden technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticason-17-propionat

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticason-17-propionat bei Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11% der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticason-17-propionat beobachtet worden.

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

Fluticason-17-propionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

Fluticason-17-propionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

Die renale Clearance von Fluticason-17-propionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5% wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma wurde die Wirkung einer 21-tägigen Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg (2-mal täglich 2 Sprühstöße mit oder ohne Inhalierhilfe) oder mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat Diskus 50 µg/100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation) ausgewertet. Die systemische Verfügbarkeit von Fluticason-17-propionat war für das Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol, in der Anwendung zusammen mit der Inhalierhilfe, (107 pg h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), aber geringer für Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol (24 pg h/ml [95% CI: 9,6; 60,2]). Die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol war für das Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol, Salmeterol/Fluticason-17-propionat Dosier-Aerosol mit Inhalierhilfe und für Salmeterol/Fluticason-17-propionat Diskus vergleichbar (126 pg h/ml [95% CI: 70; 225], 103 pg h/ml [95% CI: 54; 200] und 110 pg h/ml [95% CI: 55; 219]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Salmeterol und Fluticason-17-propionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Corticoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Präklinische Studien mit Salmeterol ergaben nur bei hoher Exposition Hinweise auf eine embryofötale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Corticoid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticason-17-propionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer großen Anzahl von Tierspezies, die über Zeiträume von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxischen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Serkep 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension: 32 Monate

Serkep 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension: 24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Der Behälter enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Vor Temperaturen über 50°C und direkter Sonnenbestrahlung schützen. Den Behälter nicht durchbohren oder verbrennen, auch wenn er leer ist.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältern kann die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel abnehmen, wenn der Behälter kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Suspension ist in einem innen mit fluoriertem Ethylen/Propylen Kopolymer lackierten 16 ml Aluminium-Druckbehälter enthal-

ten, der mit einem Dosierventil versiegelt ist. Die Wirkstoffbehälter werden in weiße Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer hellvioletten burgunderroten Schutzkappe versehen sind. Der Behälter ist mit einem Zählwerk versehen, das die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße des Arzneimittels anzeigt. Die Zahl erscheint in einem Fenster an der Rückseite des Kunststoff-Mundrohres. Ein Druckbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.

Die Inhalatoren sind in Faltschachteln verpackt und enthalten:

1 Inhalator mit 120 Sprühstößen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viartis Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

91143.00.00
91144.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt