

# Seretide®

---

**GLAXOSMITHKLINE**


---

## AMZV

### Zusammensetzung

*Wirkstoffe:* Salmeterolum (ut Salmeteroli xinafoas), Fluticasoni-17-propionas.

### Hilfsstoff

*Diskus:* Lactosum monohydricum q.s. ad pulverem (Lactose enthält Milchproteine [0,1–0,2% w/w]).

*Dosier-Aerosol:* Norfluranum (HFA 134a, FCKW-freies Treibgas); Propellentium ad aerosolum.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Multidosen-Pulverinhalator à 60 Einzeldosen zu 50 µg Salmeterol und 100 µg Fluticason-propionat.

Multidosen-Pulverinhalator à 60 Einzeldosen zu 50 µg Salmeterol und 250 µg Fluticason-propionat.

Multidosen-Pulverinhalator à 60 Einzeldosen zu 50 µg Salmeterol und 500 µg Fluticason-propionat.

Dosier-Aerosol à 120 Sprühstösse zu 25 µg Salmeterol und 50 µg Fluticason-propionat (abgegeben aus dem Ventil).

Dosier-Aerosol à 120 Sprühstösse zu 25 µg Salmeterol und 125 µg Fluticason-propionat (abgegeben aus dem Ventil).

Dosier-Aerosol à 120 Sprühstösse zu 25 µg Salmeterol und 250 µg Fluticason-propionat (abgegeben aus dem Ventil).

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

*Diskus/Dosier-Aerosol:* Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren, bei denen eine Kombinationsbehandlung (Bronchodilatator und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist. Bei einem akuten Asthmaanfall ist Seretide nicht Mittel der Wahl. Eine Kombinationsbehandlung von einem lang wirksamen Betaagonisten mit einem inhalativen Kortikosteroid sollte erst dann eingesetzt werden, wenn ein inhalatives Kortikosteroid alleine nicht zum gewünschten Therapieerfolg führt.

*Diskus:* Symptomatische Langzeitbehandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD), die trotz regelmässiger Therapie mit einem Bronchodilatator an Symptomen leiden.

### Dosierung/Anwendung

Seretide ist ausschliesslich zur (oralen) Inhalation bestimmt.

Um einen vollen therapeutischen Nutzen zu erreichen, soll Seretide regelmässig angewendet werden, auch dann, wenn der Patient asymptomatisch ist. Eine Dosiserhöhung soll nur auf medizinische Anweisung hin erfolgen. Der Zustand des Patienten sollte regelmässig durch den Arzt beurteilt werden.

*Anwendung bei Asthma:* Die Dosierung soll auf die niedrigste Dosis, bei welcher eine wirksame Kontrolle der Symptome beibehalten werden kann, angepasst werden.

Ist das Asthma eines Patienten unter einer Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden nur ungenügend kontrolliert, so kann eine Umstellung auf Seretide in therapeutisch äquivalenter Dosierung des Kortikosteroides zu einer verbesserten Asthma-Kontrolle führen. Eine Kombinationsbehandlung von einem lang wirksamen Betaagonisten mit einem inhalativen Kortikosteroid sollte erst dann eingesetzt werden, wenn ein inhalatives Kortikosteroid alleine nicht zum gewünschten Therapieerfolg führt. Für Patienten, deren Asthma unter inhalativen Kortikosteroiden gut kontrolliert ist, ermöglicht eine Umstellung auf Seretide eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosis bei gleich bleibender Asthma-Kontrolle (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Patienten erhalten eine dem Schweregrad der Erkrankung angemessene Dosierung des Fluticason-propionat-Anteils von Seretide. Lang wirksame Betaagonisten sollten bei einem akuten Asthmaanfall nicht eingesetzt werden.

Der Patient soll angewiesen werden, vor dem allerersten Gebrauch des Dosier-Aerosols solange Aerosolstösse in die Luft abzugeben, bis auf dem Dosenzähler die Zahl 120 erscheint. Auch wenn das Dosier-Aerosol während einer Woche oder länger nicht mehr benutzt wurde, muss ein Aerosolstoss in die Luft abgegeben werden, damit das Dosier-Aerosol wieder einsatzbereit ist.

### Übliche Dosierung

#### Diskus

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

*Asthma bronchiale:* 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide Diskus der gewählten Dosierungsstärke (100, 250 oder 500 µg Fluticason-propionat und jeweils 50 µg Salmeterol).

*COPD:* 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide 500 Diskus (= 500 µg Fluticason-propionat und 50 µg Salmeterol).

##### Kinder von 4 Jahren und älter

*Asthma bronchiale:* 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide 100 Diskus (= 100 µg Fluticason-propionat und 50 µg Salmeterol).

#### Dosier-Aerosol

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:* 2 mal täglich 2 Einzeldosen Seretide der gewählten Dosierungsstärke (entspricht 50 µg, 125 µg oder 250 µg Fluticason-propionat und 25 µg Salmeterol pro Einzeldosis).

*Kinder über 4 Jahren:* 2mal täglich 2 Einzeldosen Seretide 50 (entspricht 50 µg Fluticason-propionat und 25 µg Salmeterol pro Einzeldosis).

Beim Gebrauch von Seretide Dosier-Aerosol empfiehlt sich die Anwendung einer Vorschaltkammer.

#### Diskus/Dosier-Aerosol

##### Erwachsene ab 18 Jahren

Eine Verdoppelung der Seretide-Dosis aller Dosierungsstärken (2× täglich 2 Einzeldosen des Diskus, 2× täglich 4 Inhalationen des Dosier-Aerosols) bei erwachsenen Patienten während maximal 14 Tagen ist vom Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil her vertretbar.

*Kinder unter 4 Jahren:* Es liegen noch zu wenig Untersuchungen vor, um eine Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren empfehlen zu können.

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

Bei schwerem Asthma sind regelmässig erneute Abklärungen angebracht, da lebensbedrohliche Situationen auftreten können. Patienten, die an schwerem Asthma leiden, weisen kontinuierliche Symptomatik, häufige Exazerbationen, PEF-Werte (Peak-Flow-Werte) unterhalb 60% der Norm, mit einer Peak-Flow-Variabilität von mehr als 30%, auf, welche sich trotz Verabreichung eines Bronchodilatators nicht normalisieren. Bei diesen Patienten ist eine hochdosierte inhalative oder eine orale Kortikosteroid-Therapie indiziert. Eine plötzliche Verschlechterung der Symptome kann eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis, welche unter medizinischer Aufsicht erfolgen sollte, erfordern.

Dies darf aber nicht mittels häufigerer Verabreichung des Kombinationspräparates erfolgen. Bei instabilen Situationen ist der Wechsel auf Monopräparate zu erwägen.

Bei älteren Leuten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Der Wirkungseintritt von Salmeterol erfolgt innerhalb von 10–20 Minuten, deshalb sollte beim akuten Asthmaanfall ein  $\beta$ -Agonist mit schnellem Wirkungseintritt verabreicht werden.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, die Therapie nicht abzubrechen oder von sich aus zu reduzieren, auch wenn sie sich mit Seretide besser fühlen.

#### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff (siehe unter «Zusammensetzung»).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Seretide eignet sich nicht zur Behandlung des akuten Asthma-Anfalls. In diesen Situationen ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt angezeigt (z.B. Salbutamol).

Das Ansprechen auf die Therapie sollte mit Hilfe von Lungenfunktionstests überwacht werden.

Der Patient ist anzuweisen, bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot sofort den Arzt oder das nächste Spital aufzusuchen, wenn zusätzliche Inhalationen eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Stimulators mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt keine genügende Besserung herbeiführen.

Eine benötigte Dosissteigerung von kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten kann auf eine Verschlechterung der Grundkrankheit hinweisen. Diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung des Asthmas ist potentiell lebensbedrohlich. Deshalb sollte der Patient in solchen Fällen erneut beurteilt und eine Dosiserhöhung der schon bestehenden Kortikosteroid-Therapie in Betracht gezogen werden. Gegebenenfalls ist auf Monopräparate umzustellen.

Bei mangelnder Wirksamkeit von Seretide bei Patienten, welche unter Asthma oder COPD leiden, sollte eine zusätzliche Kortikosteroid-Therapie und bei einer Infektion eine Verabreichung von Antibiotika erwogen werden.

Bei Asthmapatienten sollte die Therapie mit Seretide nicht abrupt abgebrochen werden, sondern unter ärztlicher Aufsicht ausgeschrieben werden, da sonst die Gefahr einer Exazerbation besteht. Bei Patienten mit obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) kann die Beendigung der Therapie mit Seretide mit einer symptomatischen Dekompensation verbunden sein und sollte daher auch unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Bei Risikopatienten wird eine tägliche Peak-Flow-Messung empfohlen.

Wie alle Arzneimittel, die  $\beta_2$ -Stimulatoren enthalten, sollte auch Seretide mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit hohem Blutdruck, idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, Herz-Kreislaufleiden mit Arrhythmie, frischem Herzinfarkt und Diabetes mellitus.

Vorsicht ist auch angezeigt bei Patienten, welche an Hyperthyreose leiden.

Kardiovaskuläre Effekte wie eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz können gelegentlich unter allen sympathomimetischen Arzneimitteln auftreten, v.a. bei einer höheren Dosierung als therapeutisch empfohlen wird. Aus diesem Grund sollte Salmeterol und Fluticason-propionat bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen vorsichtig angewendet werden. Eine transiente Senkung des Serumkaliums kann unter allen sympathomimetischen Arzneimitteln in hoher therapeutischer Dosierung auftreten. Deshalb sollte Salmeterol und Fluticason-propionat bei Patienten mit einer Prädisposition zu tiefen Kalium-Serumspiegeln vorsichtig angewendet werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit aktiver oder latenter Lungentuberkulose oder mit Lungenmykosen angezeigt. Seretide sollte nicht angewendet werden, wenn eine gleichzeitige adäquate tuberkulostatische bzw. antimykotische Therapie nicht möglich ist.

*Vorsicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz:* Da Salmeterol und Fluticason-propionat vorwiegend hepatisch eliminiert werden, sind Akkumulationen bei Leberinsuffizienz möglich und entsprechende Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Mit inhalativ verabreichten Kortikosteroiden können systemische Nebenwirkungen auftreten, vor allem wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit verabreicht werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Nebenwirkungen ist jedoch geringer als bei oralen Steroiden (siehe unter «Überdosierung»).

Mögliche systemische Nebenwirkungen beinhalten neben einem Cushing-Syndrom und cushingoiden Symptomen auch eine Hemmung der NNR-Funktion, teilweise mit hypoglykämischen Episoden, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Deshalb ist es wichtig, dass bei Asthmapatienten die Dosis des inhalativen Steroids auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt wird, bei welcher eine effektive Kontrolle beibehalten werden kann.

In Notfallsituationen oder selbstgewählten Situationen, welche Stress verursachen könnten, sollte immer an die Möglichkeit einer verminderten adrenergen Antwort gedacht und eine entsprechende Kortikosteroid-Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe unter «Überdosierung»).

Einzelne Patienten können eine höhere Empfindlichkeit bezüglich Wirkungen der inhalativen Steroide aufweisen als die Mehrheit der Patienten.

Die Langzeitwirkung inhalativer Steroide bei Kindern ist nicht vollständig geklärt. Allgemein gilt, dass der Arzt die Wachstumsentwicklung der Kinder, die über eine längere Zeit mit Glucokortikosteroiden behandelt werden, sorgfältig beobachten muss.

Es sollte beachtet werden, dass bei Patienten, welche von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie mit Fluticason-propionat umgestellt werden, die Beeinträchtigung der adrenalen Reservekapazität noch geraume Zeit weiterbestehen kann.

Bei Patienten, bei denen eine langfristige systemische oder hoch dosierte inhalative Kortikoid-Therapie bereits zu einer Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion geführt hat, muss das Absetzen/die Reduzierung des Kortikoids sehr vorsichtig erfolgen.

Nach erfolgter Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Seretide sollte die Überwachung bei Patienten, deren Nebennierenrindenfunktion immer noch beeinträchtigt ist, besonders sorgfältig sein, so dass der Patient in bedrohlichen Situationen, z.B. bei Verletzungen, Operationen oder einer schweren Infektion, über eine ausreichende Funktion der Nebennierenrinde verfügt. Bei manchen Patienten ist unter diesen Umständen eine zusätzliche Verabreichung von systemischen Kortikosteroiden erforderlich und es wird empfohlen, den Patienten einen Ausweis mitzugeben, aus dem hervorgeht, dass sie in Stresssituationen systemische Steroide benötigen.

In seltenen Fällen kann eine inhalativ verabreichte Kortikosteroid-Therapie eine zugrunde liegende, mit Eosinophilie einhergehende Erkrankung (z.B. Churg-Strauss-Syndrom) zu Tage treten lassen. Diese Fälle wurden gewöhnlich mit dem Absetzen oder der Dosisreduktion einer systemischen Kortikoid-Therapie in Verbindung gebracht. Ein direkter kausaler Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden.

In ähnlicher Weise kann es bei der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf inhalative Steroide zum Auftreten von Allergien ausserhalb des Bronchialtraktes kommen, die vorher durch die systemischen Kortikosteroide unterdrückt worden waren. Eine Therapie mit Seretide sollte nicht abrupt abgebrochen werden ohne eine Ersatztherapie in Erwägung zu ziehen.

Es gab sehr seltene Berichte über eine Erhöhung der Blutzuckerwerte (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), was vor einer Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus beachtet werden sollte.

Die Resultate einer Interaktionsstudie bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass Ritonavir (ein potenter Hemmer des Cytochroms P450 3A4) die Plasmaspiegel von Fluticason-propionat massiv erhöhen kann, was zu einer reduzierten Kortisol-Plasma-Konzentrationen führen kann. Seit der Markteinführung von Fluticason-propionat-haltigen Arzneimitteln wurden klinisch signifikante Interaktionen bei Patienten unter Ritonavir und Fluticason-propionat gemeldet, die zu typischen systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen inklusive Cushing-Syndrom und Hemmung der Nebennierenrinde führten. Deshalb sollten Ritonavir und Fluticason-propionat nur dann zusammen angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwiegt (siehe unter «Interaktionen»).

Die Daten einer grossen amerikanischen Studie (SMART), welche die Verträglichkeit von Salmeterol oder Placebo zusätzlich zu der üblichen Therapie bei Asthmatikern untersuchte, zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf den primären Endpunkt (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Bereich der Atemwege oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Asthma, inklusive Todesfälle). Eine weitere Analyse zeigte unter Salmeterol eine geringe aber statistisch signifikant höhere Anzahl Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma unter Salmeterol während einer Behandlung von 28 Wochen (13 von 13'176 Patienten) als unter Placebo (3 von 13'179 Patienten). Dieses Resultat führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studien. In einer Subgruppen-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Kaukasier gezeigt werden, jedoch aber ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Afroamerikaner in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Bereich der Atemwege (20 Patienten gegenüber 7 Patienten), schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Asthma (19 Patienten gegenüber 4 Patienten) und in Bezug auf Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma (7 Patienten gegenüber 1 Patienten). In der Gruppe der Patienten, welche zu Beginn der Studie Salmeterol, aber kein inhalatives Kortikosteroid im Rahmen ihrer üblichen Behandlung anwendeten, hatte eine grössere Anzahl einen Todesfall im Zusammenhang mit Asthma als in der Placebo-Gruppe (9 Patienten gegenüber 0 Patienten). Zwischen der Placebo-Gruppe und der Salmeterol-Gruppe bei Kaukasier, welche bei Beginn der Studie ein inhalatives Kortikosteroid im Rahmen ihrer üblichen Behandlung anwendeten, bestand auch ein kleiner Unterschied betreffend respiratorische Todesfälle, welcher aber nicht signifikant war (7/4586 vs 3/4637). Betreffend Asthma-Todesfälle ergab sich aber kein Unterschied (1/4586 vs 1/4637).

In einer Interaktionsstudie wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von systemischem Ketoconazol die Salmeterol-Exposition erhöht. Dies kann zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen. Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) mit Salmeterol wird daher nicht empfohlen (vgl. «Interaktionen» und «Pharmakokinetik»).

### **Interaktionen**

Patienten, die mit  $\beta_2$ -Agonisten therapiert werden (z.B. Seretide), sollten nie nichtselektive  $\beta$ -Blocker (wie Propranolol) erhalten und auch bei der Verabreichung von kardioselektiven  $\beta$ -Blockern ist Vorsicht angebracht.

Es gibt keine Studien, welche die Interaktionen von Seretide mit anderen  $\beta_2$ -Stimulatoren oder Anticholinergika untersuchen.

Der Wirkstoff Salmeterol könnte additive Wirkungen mit den beiden Substanzklassen aufweisen.

Eine Studie, in welcher gesunde Probanden wiederholt Gaben von Salmeterol und Erythromycin erhielten, ergab jedoch in einer Dosierung von 500 mg Erythromycin dreimal täglich keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Auswirkungen auf die Pharmakodynamik.

Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und der hohen Plasmaclearance durch das Cytochrom P450 3A4 im Darm und in der Leber, führt die inhalative Anwendung von Seretide unter normalen Umständen zu niedrigen Plasmakonzentrationen von Fluticason-propionat.

Resultate einer Interaktionsstudie bei gesunden Probanden haben jedoch gezeigt, dass Ritonavir (ein potenter Hemmer des Cytochroms P450 3A4) die Plasmaspiegel von Fluticason-propionat massiv erhöhen kann, was zu einer reduzierten Plasma-Kortisol-Konzentrationen führen kann. Seit der Markteinführung von Fluticason-propionat-haltigen Arzneimitteln wurden klinisch signifikante Interaktionen bei Patienten unter Ritonavir und Fluticason-propionat gemeldet, die zu typischen systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen inklusive Cushing-Syndrom und Hemmung der Nebennierenrinde führten. Deshalb sollten Ritonavir und Fluticason-propionat nur dann zusammen angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwiegt.

Studien haben gezeigt, dass andere Hemmer des Cytochroms P450 3A4 (Erythromycin, Ketoconazol) nur zu einer schwachen Erhöhung der Plasmaspiegel von Fluticason-propionat führen. Eine Komedikation von Seretide mit potenten Hemmern des Cyto-

chroms P450 3A4 (z.B. Ritonavir) sollte sorgfältig überwacht werden, da dies potentiell zu einer höheren systemischen Belastung mit Fluticason-propionat führen kann.

MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und zum Teil auch Antiarrhythmika können die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Beta-Sympathikomimetika und damit auch von Seretide verstärken. Bei Xanthinen besteht Hypokaliämiegefahr.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol und Salmeterol führte zu einer signifikanten Steigerung der Plasmaexposition von Salmeterol (auf das 1,4-fache des  $C_{max}$ - und das 15-fache des AUC-Wertes). Dies kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls verursachen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten sind bei gleichzeitiger Gabe von Seretide wirksam und sollten als «rescue»-Medikation zur Verfügung stehen.

### ***Schwangerschaft/Stillzeit***

#### ***Schwangerschaft***

Erfahrungen über die Anwendung von Seretide während der Schwangerschaft sind begrenzt. Im Tierversuch sind bei extrem hohen, systemisch verabreichten Dosen der Einzelsubstanzen oder der Kombination die für  $\beta_2$ -Agonisten und Glukokortikoide zu erwartenden Auswirkungen auf den Fötus festgestellt worden. Weitergehende Untersuchungen mit Substanzen dieser beiden Klassen haben jedoch gezeigt, dass bei therapeutischen Dosen nicht mit diesen Auswirkungen zu rechnen ist. Bei der Anwendung von Seretide während der Schwangerschaft ist deshalb Vorsicht geboten.

Parenteral verabreichte, hoch dosierte  $\beta_2$ -Agonisten werden klinisch zur Uterusrelaxation und Verzögerung der Geburt eingesetzt. Es gibt keine Studien über die Wirkungen von Salmeterol während den Wehen oder der Geburt. Bei mit hohen oralen Dosen behandelten Ratten wurde eine leichte Verlängerung der Tragzeit festgestellt. Das Arzneimittel sollte deshalb während der Geburt nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

#### ***Stillzeit***

Da die Plasmaspiegel von Salmeterol und Fluticason-propionat nach einer inhalierten therapeutischen Dosis sehr gering sind, ist anzunehmen, dass die Konzentrationen in der Muttermilch ebenfalls sehr gering sind. Da aber keine Erfahrungen vorliegen, sollte Seretide bei stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn dies klar notwendig ist.

### ***Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen***

Es liegen keine spezifischen Studien zum Einfluss von Seretide auf die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, vor; die pharmakologischen Eigenschaften beider Substanzen deuten jedoch nicht auf eine Beeinträchtigung hin.

### ***Unerwünschte Wirkungen***

Da Seretide Salmeterol und Fluticason-propionat enthält, können unerwünschte Wirkungen in der Art und dem Ausmass auftreten, wie sie für die Monopräparate erwartet werden. Es gibt keine Hinweise für zusätzliche unerwünschte Wirkungen als Folge der gleichzeitigen Einnahme beider Arzneistoffe.

Unerwünschte Wirkungen werden folgend nach Organklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Häufigkeiten werden folgendermassen definiert: «sehr häufig» ( $>1/10$ ), «häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) «gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) und «sehr selten» ( $<1/10'000$ ). Die Häufigkeiten für häufige und gelegentliche unerwünschte Wirkungen wurden in klinischen Studien bestimmt. Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen der Placebo-Behandlungsarme wurde bei der Auflistung nicht berücksichtigt. Sehr seltene unerwünschte Ereignisse wurden durch Spontanmeldungen erfasst. Spontanmeldungen erlauben nur bedingt Rückschlüsse auf die tatsächliche Inzidenz an unerwünschten Ereignissen.

#### ***Infektionen und Infestationen***

**Häufig:** Candida-albicans Infektion in Mund- und Rachenschleimhaut, Pneumonie.

#### ***Immunsystem***

**Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

**Sehr selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen mit Quincke-Ödemen (vor allem Gesichtsoedeme und Oropharyngealödeme), Atemwegssymptomen (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus), Anaphylaktische Reaktionen (einschliesslich anaphylaktischer Schock).

#### ***Endokriniem***

**Sehr selten:** Mögliche systemische unerwünschte Wirkungen wie ein Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Hemmung der Nebennierenrinden-Funktion, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochendichte, Katarakt, Glaukom (siehe auch unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Überdosierung» und «Interaktionen»).

#### ***Metabolismus***

**Sehr selten:** Hyperglykämie.

#### ***Psychiatrische Störungen***

**Sehr selten:** Angstgefühl, Schlafstörungen, Verhaltensänderungen wie Hyperaktivität oder Reizbarkeit (vor allem bei Kindern).

#### ***Nervensystem***

**Sehr häufig:** Kopfschmerzen (auch häufig in den Placebo-Gruppen).

**Häufig:** Tremor, Unruhe.

#### ***Herz***

**Häufig:** Herzklopfen.

**Gelegentlich:** Tachykardie.

**Sehr selten:** Herzarrhythmien (einschliesslich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen).

#### ***Atmungsorgane***

**Häufig:** Reizungen der Mund- und Rachenschleimhaut, Heiserkeit.

**Sehr selten:** Paradoxe Bronchospasmus.

#### ***Gastrointestinale Störungen***

**Sehr selten:** Mundtrockenheit.

*Haut u. Unterhautzellgewebe*

*Gelegentlich:* Bluterguss.

*Muskelskelettsystem*

*Häufig:* Muskelkrämpfe.

*Sehr selten:* Arthralgie, Myalgien.

*Salmeterol*

Salmeterol kann, wie andere  $\beta$ -Stimulatoren, die QTc-Zeit dosisabhängig verlängern, wobei QTc-Zeit-Verlängerungen über die Grenze von  $>0,45s$  nur bei Dosierungen oberhalb des empfohlenen Bereichs auftraten. Über unerwünschte Wirkungen auf Grund der Pharmakologie von  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten, wie Tremor oder Kopfschmerzen, wurde berichtet. Diese unerwünschten Wirkungen treten normalerweise nur vorübergehend auf und nehmen im Verlauf der Therapie ab.

*Fluticason-propionat*

Bei Soorbefall empfiehlt sich eine Lokalbehandlung mit einem Antimykotikum, wobei die Therapie mit Seretide Diskus fortgesetzt werden kann. Wenn die Inhalation unmittelbar vor dem Essen erfolgt oder nach der Anwendung der Mund mit Wasser gespült oder mit Wasser gegurgelt wird, lassen sich unerwünschte Wirkungen wie Soorbefall oder Heiserkeit weitgehend vermeiden.

Bei der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Axotide respektive Seretide kann es zum Auftreten von Allergien, z.B. Rhinitis allergica oder Ekzemen, kommen, die vorher durch die systemischen Kortikosteroide unterdrückt worden waren. Diese Allergien sollten entsprechend mit Antihistaminika und lokal wirksamen Kortikosteroiden behandelt werden. Nach Absetzen der systemischen Kortikosteroide fühlen sich einzelne Patienten trotz gleichbleibender oder verbesserter Atemfunktion nicht wohl. Diese Patienten sollten im Hinblick auf die NNR-Funktion kontrolliert werden.

Mit inhalativ verabreichten Kortikosteroiden können generell systemische unerwünschte Wirkungen auftreten, vor allem, wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit verabreicht werden (siehe auch unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Überdosierung» und «Interaktionen»).

*Salmeterol/Fluticason-propionat-Kombination*

Wie mit anderen Inhalationstherapien darf die Möglichkeit eines paradoxen Bronchospasmus nicht ausser Acht gelassen werden. Falls dies eintritt, sollten sofort kurzwirksame Bronchodilatoren inhalativ verabreicht, die Therapie mit Seretide abgebrochen, der Patient untersucht und, falls nötig, auf eine andere Therapie umgestellt werden.

In Studien mit COPD-Patienten wurde über Pneumonien berichtet. In der dreijährigen TORCH Studie berichteten 16% der mit Seretide behandelten Patienten über Pneumonie gegenüber 9% in der Placebogruppe (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Diskus: In Einzelfällen wurde nach Inhalation von Lactose/Milchproteinhaltigen pulmonalen Inhalationspräparaten über das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen, inklusive anaphylaktischer Schocks berichtet. Ursächlich war eine zugrunde liegende Milchproteinallergie.

### **Überdosierung**

Die zurzeit verfügbare Information bezüglich Überdosierung mit Seretide, Salmeterol und/oder Fluticason-propionat wird im Folgenden beschrieben:

Erwartete Symptome und Zeichen einer Überdosierung mit Salmeterol sind typisch für eine übermässige  $\beta_2$ -adrenerge Stimulation wie Tremor der Skelettmuskulatur (besonders der Hände), Kopfschmerzen, Herzfrequenzanstieg, Erhöhung des systolischen Blutdruckes und Hypokaliämie.

Als Therapie genügt meistens das Absetzen des Arzneimittels. In den wenigen Fällen, wo ein Antidot nötig ist, kann ein kardio-selektiver  $\beta$ -Blocker eingesetzt werden, was aber bei Bronchospasmus in der Anamnese immer sehr vorsichtig zu erfolgen hat. Falls die Therapie mit Seretide auf Grund einer Überdosierung des langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten abgebrochen wird, sollte ein Ersatz der Kortikosteroid-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Akute Inhalation von höheren als der genehmigten Dosierung kann vorübergehend eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirken, welche normalerweise keine Notfall-Massnahmen erfordert und innerhalb wenigen Tagen verschwindet.

Falls über längere Zeit Dosen inhaliert werden, welche höher liegen als die genehmigte Dosierung, kann dies zu einer signifikanten Hemmung der Nebennierenrinden-Funktion führen. Es liegen sehr seltene Berichte über akute Nebennierenrindeninsuffizienz vor, vor allem bei Kindern, welche über längere Zeit (mehrere Monate oder Jahre) mit Dosen inhaliert haben, welche höher lagen als die genehmigte Dosierung. Unter anderem wurde bei diesen Kindern eine Hypoglykämie beobachtet und im Zusammenhang damit vermindertes Bewusstsein und/oder Krampfanfälle. Situationen wie ein Trauma, ein chirurgischer Eingriff, eine Infektion oder eine rasche Reduktion der Dosis der Fluticason-propionat-Komponente könnten das Auftreten einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen.

Es wird nicht empfohlen, Dosierungen von Seretide zu verschreiben, welche höher liegen als die genehmigten Dosierungen. Es ist wichtig, regelmässig die Therapie zu überwachen und die Dosis auf die tiefste genehmigte Dosierung, welche eine wirksame Kontrolle der zu behandelnden Krankheit erlaubt, schrittweise zu reduzieren (siehe unter «Dosierung/Anwendung»).

Obwohl die Bioverfügbarkeit der in Seretide enthaltenen Wirkstoffe gering ist, könnte die unbeabsichtigte Einnahme grosser Mengen zu einer Vergiftung führen. Bei oraler Einnahme, welche weniger als 1 Stunde zurückliegt und zu einer schweren Vergiftung führen könnte, soll eine Magenspülung und anschliessend (evtl. wiederholt) die Verabreichung von Kohle erfolgen. Bei schweren Intoxikationen ist eine Überwachung und Korrektur des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes angezeigt.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC Code: R03AK06

#### *Wirkmechanismus*

Seretide enthält die Wirkstoffe Salmeterol und Fluticason-propionat, welche unterschiedliche Wirkungsmechanismen aufweisen.

*Salmeterol:* Salmeterol stimuliert selektiv die adrenergen  $\beta_2$ -Rezeptoren und bewirkt durch seine Seitenkette, welche mit der Exo-Site des Rezeptors eine Bindung eingeht, einen wirksamen Schutz gegen Histamin-induzierte Bronchokonstriktion und eine langandauernde Bronchodilatation von über 12 Stunden.

*In vitro*-Tests haben gezeigt, dass Salmeterol wie auch andere  $\beta$ -Adrenergika die Freisetzung der Mastzellmediatoren (wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandin D<sub>2</sub>) in der menschlichen Lunge hemmt.

Salmeterol hemmt beim Menschen die Sofort- und Spättypreaktion inhalierter Allergene; die Hemmung der Spättypreaktion dauert nach einer Einmaldosis bis über 30 Stunden, wenn der bronchodilatatorische Effekt schon nicht mehr nachweisbar ist. Bereits eine Einmaldosierung setzt die Hyperreaktivität der Bronchien herab.

*Fluticason-propionat*: Fluticason-propionat weist eine anti-inflammatorische Wirkung auf. Durch die inhalative Verabreichung kommt es direkt in der Lunge zur Wirkung und vermindert die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und Exazerbationen des Asthmas. Inhalativ verabreichtes Fluticason-propionat hat den Vorteil, dass die Nebennierenrindenfunktion bei der üblichen Dosierung innerhalb des normalen Bereiches bleibt.

Bei einer regelmässigen Anwendung vermindert Salmeterol beim Asthma die Symptome einer Bronchokonstriktion und Fluticason-propionat verbessert die Lungenfunktion und beugt eine Exazerbation der Erkrankung vor.

#### *Klinische Wirksamkeit*

##### *Asthma*

Eine grosse 12-Monatsstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL-Studie) untersuchte bei 3416 Asthmapatienten die Wirksamkeit und die Sicherheit von Seretide im Vergleich zu inhalativen Steroiden alleine. Als Zielparame-ter wurden verschiedene Grade der Asthmakontrolle definiert. Die Dosis wurde jeweils nach 12 Wochen erhöht, bis «Totale Asthmakontrolle»\*\* oder die höchstmögliche Dosis des Studienmedikamentes erreicht wurde. Ein Patient hatte «Gute Asthmakontrolle»\* oder «Totale Asthmakontrolle» erreicht, wenn die untenstehenden Kriterien während mindestens 7 der letzten 8 Wochen der Behandlung erfüllt wurden. Die Studie zeigte, dass

– 71% der Patienten unter Seretide «Gute Asthmakontrolle»\* erreichten, während unter dem inhalativen Steroid alleine dieser Grad der Asthma-Kontrolle von 59% der Patienten erreicht wurde.

– 41% der Patienten unter Seretide «Totale Asthmakontrolle»\*\* erreichten, während unter dem inhalativen Steroid alleine dieser Grad der Asthma-Kontrolle von 28% der Patienten erreicht wurde.

«Gute Asthma-Kontrolle» und «Totale Asthma-Kontrolle» wurden unter Seretide früher erreicht als mit dem inhalativen Steroid alleine und mit einer tieferen Kortikosteroid-Dosis.

Die GOAL-Studie zeigte weiter, dass

– die Exazerbationsrate in der Seretide-Gruppe 29% tiefer war als in der Gruppe, welche mit einem inhalativen Kortikosteroid alleine behandelt wurden;

– die Therapie mit dem Ziel, «Totale Asthmakontrolle» oder «Gute Asthmakontrolle» zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führte. 61% der Patienten berichteten nach der Behandlung mit Seretide über eine minimale oder keine Einschränkung in der Lebensqualität, während dies bei Beginn der Studie nur bei 8% der Patienten der Fall war. Die Lebensqualität wurde mittels eines Asthma-spezifischen Fragebogens ermittelt.

\* «Gute Asthmakontrolle»: gelegentliche Symptome oder gelegentlicher Gebrauch des Notfallarzneimittels oder gelegentlich einen PEF-Wert unterhalb 80% der Norm, aber kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine unerwünschten Wirkungen, welche zu einem Therapiewechsel führten.

\*\* «Totale Asthmakontrolle»: keine Symptome, kein Gebrauch des Notfallarzneimittels, alle PEF-Werte überhalb 80% der Norm, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine unerwünschten Wirkungen, die zu einem Therapiewechsel führten.

Zwei weitere Studien zeigten, dass Patienten, welche mit Seretide behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, welche inhalative Steroide alleine erhielten, eine verbesserte Lungenfunktion erreichten, mehr Tage ohne Asthmasymptome erlebten und weniger Notfallarzneimittel gebrauchten, obschon die Kortikosteroid-Dosis in der Seretide-Gruppe 60% tiefer war als die Kortikosteroid-Dosis in der Vergleichsgruppe. Die Kontrolle der Entzündungsparameter (gemessen in Bronchialbiopsien und Bronchiallavage) wurde in beiden Gruppen aufrechterhalten.

Weitere Studien konnten zeigen, dass eine Behandlung mit Seretide, im Vergleich zu den Einzelkomponenten oder Placebo, die Asthma-Symptomatik und die Lungenfunktion signifikant verbessert und den Gebrauch an Notfallarzneimitteln signifikant reduziert. Die Resultate der GOAL-Studie haben gezeigt, dass diese Verbesserungen unter Seretide über mindestens 12 Monate aufrechterhalten werden können.

##### *COPD*

In der dreijährigen TORCH-Studie (TOWARDS a Revolution in COPD Health) wurden die Behandlungseffekte von Seretide Diskus 50/500  $\mu\text{g}$  2 $\times$  1 Inhalation täglich, Salmeterol Diskus 50  $\mu\text{g}$  2 $\times$  1 Inhalation täglich, Fluticason-propionat (FP) Diskus 500  $\mu\text{g}$  2 $\times$  1 Inhalation täglich bzw. Placebo bezüglich der Gesamtsterblichkeit (all-cause mortality) bei 6112 Patienten mit COPD untersucht. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD und einem FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert (vor Einsatz eines Bronchodilatators) <60% des vorhergesagten Normalwertes wurden einer doppelblinden medikamentösen Behandlung randomisiert zugeteilt. Während der Studie wurde den Patienten eine übliche COPD-Therapie, mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikosteroide, langwirksamer Bronchodilatoren (inkl. Kombination) und langfristiger Anwendung systemischer Kortikosteroide, gestattet. Nach 3 Jahren wurde der Überlebensstatus für alle Patienten, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation, ermittelt. Der primäre Endpunkt war die Senkung der Gesamtsterblichkeit nach 3 Jahren von Seretide im Vergleich zu Placebo.

Seretide reduzierte das Sterberisiko innerhalb der 3 Jahre um 17,5% im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,825 (95% KI 0,68; 1,00, p= 0,052; alle bereinigt auf Interimsanalysen). Für Salmeterol ergab sich im Vergleich zu Placebo (p= 0,180) eine Senkung der Gesamtsterblichkeit innerhalb der 3 Jahre um 12%, für FP im Vergleich zu Placebo (p= 0,525) eine Erhöhung um 6%.

Eine unterstützende Analyse nach dem Proportional-Hazard-Modell nach Cox ergab eine Hazard Ratio (Risikoverhältnis) von 0,811 (95% KI 0,670; 0,982, p= 0,031) für Seretide versus Placebo. Dies stellt eine Senkung des Sterberisikos innerhalb der 3 Jahre um 19% dar. Das Modell war auf wichtige Faktoren (Raucher-Status, Alter, Geschlecht, regionale Herkunft, Ausgangs-FEV<sub>1</sub>-Wert und Körpermasseindex (BMI)) bereinigt. Es gab keine Hinweise, dass sich die Behandlungseffekte für diese Faktoren unterscheiden.

Der prozentuale Anteil von Patienten, die innerhalb von 3 Jahren aufgrund von COPD-bedingten Ursachen starben, betrug 6,0% für Placebo, 6,1% für Salmeterol, 6,9% für FP und 4,7% für Seretide.

Seretide reduzierte die Rate von mittelschweren bis schweren Exazerbationen im Vergleich zu Plazebo um 25% (95% KI: 19% bis 31%;  $p < 0,001$ ), im Vergleich zu Salmeterol um 12% (95% KI: 5% bis 19%,  $p = 0,002$ ) und im Vergleich zu FP um 9% (95% KI: 1% bis 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol bzw. FP reduzierten die Exazerbationsraten im Vergleich zu Plazebo signifikant um 15% (95% KI: 7% bis 22%;  $p < 0,001$ ) bzw. 18% (95% KI: 11% bis 24%;  $p < 0,001$ ).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ermittelt anhand des Fragebogens «St George's Respiratory Questionnaire» (SGRQ), konnte durch alle Behandlungen im Vergleich zu Plazebo verbessert werden. Die durchschnittliche Besserung über drei Jahre belief sich für Seretide gegenüber Plazebo auf  $-3,1$  Einheiten (95% KI:  $-4,1$  bis  $-2,1$ ;  $p < 0,001$ ), im Vergleich zu Salmeterol auf  $-2,2$  Einheiten ( $p < 0,001$ ) und im Vergleich zu FP auf  $-1,2$  Einheiten ( $p = 0,017$ ).

Über die 3-jährige Behandlungsphase waren die FEV<sub>1</sub>-Werte bei mit Seretide behandelten Probanden höher als bei den mit Plazebo behandelten (durchschnittlicher Unterschied über 3 Jahre 92 ml, 95% KI: 75 bis 108 ml;  $p < 0,001$ ). Seretide war ebenfalls wirksamer in der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Wertes als Salmeterol bzw. FP (durchschnittlicher Unterschied 50 ml,  $p < 0,001$  für Salmeterol und 44 ml,  $p < 0,001$  für FP).

Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, in den 3 Jahren eine Pneumonie als unerwünschtes Ereignis zu erleiden, lag für Plazebo bei 12,3%, für Salmeterol bei 13,3%, für FP bei 18,3% und für Seretide bei 19,6% (Hazard Ratio für Seretide versus Plazebo: 1,64, 95% KI: 1,33 bis 2,01,  $p < 0,001$ ). Es gab keinen Anstieg an Todesfällen bedingt durch Pneumonie; die unter der Behandlung auftretenden, als primär Pneumonie-bedingt eingestuft Todesfälle beliefen sich auf 7 für Plazebo, 9 für Salmeterol, 13 für FP und 8 für Seretide. Es wurde kein signifikanter Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit von Knochenfrakturen (5,1% Plazebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% FP und 6,3% Seretide; Hazard Ratio für Seretide versus Plazebo: 1,22, 95% KI: 0,87 bis 1,72,  $p = 0,248$ ) beobachtet. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wie Augenerkrankungen, Knochenkrankungen und HHN-Achse-Störungen war gering, und zwischen den verschiedenen Behandlungen wurde kein Unterschied beobachtet. Auch gab es keinerlei Hinweise auf eine Zunahme von kardialen unerwünschten Ereignissen in den mit Salmeterol behandelten Gruppen.

Bei einer regelmässigen Anwendung von Seretide 500 Diskus bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) konnte im Rahmen von zwei Plazebo-kontrollierten klinischen Studien über eine Zeitspanne von 6 bis 12 Monaten eine rasche und signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und eine Verminderung der Exazerbation nachgewiesen werden.

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe Salmeterol und Fluticason-propionat war nach der inhalativen Verabreichung des Kombinationspräparates in therapeutischen Dosierungen vergleichbar mit derjenigen nach Verabreichung der betreffenden Monopräparate. Aus diesem Grunde wird die Pharmakokinetik dieser beiden Substanzen separat beschrieben.

In einer placebokontrollierten Interaktionsstudie mit Cross-over Design, in welcher 15 gesunde Probanden untersucht wurden, führte die gleichzeitige Verabreichung von Salmeterol (2× täglich 50 µg; inhalativ) mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (1× täglich 400 mg; oral) für die Dauer von 7 Tagen zu einer signifikanten Steigerung der Plasmaexposition von Salmeterol (auf das 1,4-fache des C<sub>max</sub>- und das 15-fache des AUC-Werts). Bei wiederholter Dosisgabe war keine Steigerung der Salmeterolakkumulation festzustellen. Bei 3 Probanden wurde die gleichzeitige Gabe von Salmeterol und Ketoconazol wegen der Verlängerung des QTc-Intervalls mit Sinustachykardie abgesetzt. Bei den restlichen 12 Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Salmeterol und Ketoconazol nicht zu einem statistisch signifikanten Effekt auf Puls, Kaliumwert oder QTc-Intervall (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

### Absorption

Salmeterol: eine effektive Bronchodilatation (Verbesserung des FEV<sub>1</sub>  $\geq 15\%$ ) tritt innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation ein; mit der maximalen Wirkung ist nach etwa 3 Stunden zu rechnen und die Wirkungsdauer beträgt mindestens 12 Stunden.

Salmeterol-xinafoat, ein ionisches Salz, dissoziiert in Lösung so, dass der Salmeterol- und der 1-Hydroxy-2-naphtholsäure-Anteil unabhängig voneinander resorbiert, verteilt, metabolisiert und eliminiert werden. Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb steht der Plasmaspiegel nicht in Relation zur therapeutischen Wirkung.

Fluticason-propionat: die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativ verabreichtem Fluticason-propionat variiert bei gesunden Probanden je nach verwendeter Darreichungsform zwischen 10–30% der nominalen Dosis. Die zu Beginn raschere und in der Folge verlangsamte systemische Resorption der Substanz erfolgt vorwiegend über die Lunge. Der Rest der inhalierten Dosis kann verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und dem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus – und damit einer oralen Bioverfügbarkeit von unter 1% – nur minimal zur systemischen Exposition bei. Mit der Erhöhung der inhalativen Dosis kommt es zu einem linearen Anstieg der systemischen Exposition.

### Distribution

Salmeterol: Es existieren nur wenige Untersuchungen über die Pharmakokinetik von inhaliertem Salmeterol, da technische Schwierigkeiten bei der Messung der sehr geringen Plasmakonzentration (weniger als 200 pg/ml) nach therapeutischer Dosierung bestehen. Nach chronischer Verabreichung einer inhalativen Dosis von 50 µg Salmeterol (in Pulverform) 2 mal täglich, konnte Salmeterol bei 7 Asthmatikern im Plasma innerhalb von 5 bis 45 Minuten nachgewiesen werden. Die Plasmaspiegel waren dabei sehr niedrig, die mittleren maximalen Konzentrationen lagen bei 167 pg/ml nach 20 Minuten und nach wiederholten Dosen wurde keine Akkumulation festgestellt. Die Bindung von Salmeterol an menschliche Plasmaproteine (*in vitro*) betrug durchschnittlich 96% und dies über einen Konzentrationsbereich von 8 bis 7722 ng/ml, also bei bedeutend höheren Konzentrationen als denjenigen, welche nach therapeutischen Dosen erreicht werden.

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

Salmeterol/Fluticason-propionat: Eine Populationspharmakokinetik-Analyse, in welcher Daten von asthmatischen Probanden verwendet wurden (neun klinische Studien zu Fluticason-propionat (FP) und fünf Studien zu Salmeterol), zeigte Folgendes:

– Nach der Gabe von Salmeterol-FP (50/100 µg) wurde eine höhere FP-Exposition beobachtet als nach der Gabe von FP alleine (100 µg), und dies sowohl bei Jugendlichen und Erwachsenen (Verhältnis 1,52 [90% KI 1,08; 2,13]) als auch bei Kindern (Verhältnis 1,20 [90% KI 1,06; 1,37]).

– Die mit Salmeterol-FP (50/100 µg) beobachtete FP-Exposition war bei Kindern höher als bei Jugendlichen und Erwachsenen (Verhältnis 1,63 [90% KI 1,35; 1,96]).

- Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt. Allerdings wurden in bis zu 12-wöchigen klinischen Vergleichsstudien mit Salmeterol-FP (50/100 µg) und FP (100 µg) weder bei Jugendlichen und Erwachsenen noch bei Kindern Unterschiede hinsichtlich Effekte auf die HHN-Achse festgestellt.
- Die FP-Exposition war bei der höheren Salmeterol-FP-Dosis (50/500 µg) ähnlich wie bei der äquivalenten FP-Dosis alleine.
- Bei mit Salmeterol-FP (50/100 µg) behandelten Kindern wurde eine höhere Salmeterol-Exposition festgestellt als bei Jugendlichen und Erwachsenen (Verhältnis 1,23 [90% KI 1,10; 1,38]).
- Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt, jedoch wurden in klinischen Studien von bis zu 12-wöchiger Dauer keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Effekte oder Berichte über das Auftreten von Tremor zwischen Erwachsenen und Jugendlichen sowie Kindern beobachtet.

#### *Metabolismus*

Salmeterol: Salmeterol-Base wird umfassend durch Hydroxylierung mittels des Cytochrom P450-Enzyms CYP3A4 zu  $\alpha$ -Hydroxysalmeterol metabolisiert. Eine Studie, in welcher gesunde Probanden wiederholt Gaben von Salmeterol und Erythromycin erhielten, ergab jedoch in einer Dosierung von 500 mg Erythromycin dreimal täglich keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Auswirkungen auf die Pharmakodynamik.

Nach einer üblichen Dosis von Salmeterol kann Hydroxynaphtolsäure (Xinafoat) im Kreislauf nachgewiesen werden. Dieser Anteil weist jedoch keine ersichtliche pharmakologische Aktivität auf. Die Plasmaproteinbindung ist mit über 99% sehr hoch und die Halbwertszeit beträgt ca. 12 Tage. Der Steady State wird nach ungefähr 2 Monaten erreicht, und die Plasmakonzentration von Hydroxynaphtolsäure beträgt dann annähernd 100 ng/ml.

Bei einer Salmeterol-Ketoconazol-Interaktionsstudie ergab sich hingegen eine signifikante Steigerung der Salmeterol-Plasmaexposition (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Wechselwirkungen»).

Fluticason-propionat: Fluticason-propionat wird sehr rasch aus der systemischen Zirkulation entfernt, hauptsächlich durch Metabolisierung zu einem inaktiven Carbonsäurederivat mittels des Cytochrom P450-Enzyms CYP3A4.

#### *Elimination*

Salmeterol: Die hydroxylierte Salmeterol-Base wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden. Weder im Urin noch in den Faeces wurden signifikante Mengen unveränderter Salmeterol-Base nachgewiesen. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit betrug ungefähr 5,5 Stunden (1 Proband).

Fluticason-propionat: Die renale Clearance von Fluticason-propionat ist vernachlässigbar (<0,2%) und weniger als 5% beim Metaboliten.

#### *Kinetik in besonderen klinischen Situationen*

Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit (<1%) und der sehr geringen renalen Ausscheidung (<0,2%) ist bei Patienten mit schwerem Asthma oder mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht mit einem signifikanten Anstieg der systemischen Exposition zu rechnen.

#### *Präklinische Daten*

Sowohl Salmeterol xinafoate wie auch Fluticason-propionat wurden in Toxizitätsstudien bei verschiedenen Spezies eingehend untersucht. Toxische Wirkungen traten nur in Dosierungen auf, welche weit über den für die Anwendung am Menschen empfohlenen Dosierungen lagen, und zeigten die für potente  $\beta_2$ -Agonisten und Kortikosteroide zu erwartenden Effekte.

Weder Salmeterol noch Fluticason-propionat haben ein genotoxisches Potential.

Salmeterol verursachte in Langzeitstudien gutartige Tumore der glatten Muskulatur im Mesovarium der Maus und im Uterus der Ratte. Da Nagetiere als sehr anfällig für die Entwicklung dieser Art von Tumoren gelten, wird Salmeterol dennoch als nicht onkogen beim Menschen betrachtet.

Eine Verabreichung der Kombination von Salmeterol und Fluticason-propionat führte zu kardiovaskulären Interaktionen in hohen Dosen. Bei Ratten trat vorübergehend eine Myocarditis des Vorhofs sowie eine fokale Arteriitis der Herzkranzgefässe auf, welche bei einer angemessenen Dosierung wieder verschwanden. Die Herzfrequenzsteigerung bei Hunden war nach Ko-administration beider Substanzen grösser als nach einer Verabreichung von Salmeterol alleine. Beim Menschen wurden keine klinisch signifikanten, schwerwiegenden unerwünschten kardialen Wirkungen beobachtet.

Die Ko-administration beider Substanzen hatte keinen Einfluss auf andere toxische Wirkung der Substanzklassen.

Umfassende Erfahrungen aus der Klinik haben gezeigt, dass die oben beschriebenen toxischen Effekte bei einer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen nicht aufgetreten sind.

*Dosier-Aerosol:* In sehr hohen Konzentrationen, welche die wahrscheinlichen Patientendosen weit übersteigen, hat das FCKW-freie Treibgas HFA134a bei einer täglichen Exposition über einer Zeitspanne von zwei Jahren in einer Reihe von Tierarten keine toxischen Wirkungen aufgezeigt.

#### *Sonstige Hinweise*

##### *Haltbarkeit*

Seretide Diskus nicht über 30 °C und vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Seretide Dosier-Aerosol nicht über 30 °C, vor Frost und direkter Sonnenbestrahlung geschützt aufbewahren.

##### *Hinweise für die Handhabung des Diskus*

Seretide Diskus soll in geschlossenem Zustand aufbewahrt und der Hebel zur Freisetzung einer Dosis nur unmittelbar vor Gebrauch betätigt werden.

##### *Hinweise für die Handhabung des Dosier-Aerosols*

Der Behälter des Dosier-Aerosols steht unter Druck; er darf nicht beschädigt, gewaltsam geöffnet oder ins Feuer geworfen werden, auch nicht, wenn er leer ist.

Im Seretide Dosier-Aerosol sind die Wirkstoffe Salmeterol und Fluticason-propionat direkt im FCKW-freien Treibgas Norfluran suspendiert. Die Suspension befindet sich in einem Metallbehälter aus einer Aluminiumlegierung, welcher mit einem Dosierventil verschlossen wird. Der Metallbehälter wird von einem Kunststoffgehäuse eingefasst, welches den Auslösemechanismus und die Zerstäuberdüse enthält. Am Metallbehälter ist ein Dosenzähler befestigt, welcher die Anzahl verbleibender Sprühstösse anzeigt. Die Anzahl verbleibender Sprühstösse kann durch ein Fenster auf der Hinterseite des Kunststoffgehäuses abgelesen werden.



Der Deckel des Mundstückes soll nach jedem Gebrauch des Dosier-Aerosols wieder aufgesetzt werden.

**Zulassungsnummer**

54975, 55552 (Swissmedic).

**ZulassungsinhaberIn**

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

**Stand der Information**

September 2008.

---

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2009 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [25.06.2009]