

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Serevent Diskus

Wirkstoff: Salmeterolxinafoat

2. Verschreibungsstatus/ Apotheckenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Deshalb muss der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 AMG vorlegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Einzeldosis enthält in 12,5 mg Pulver 0,0725 mg Salmeterolxinafoat, entsprechend 0,050 mg Salmeterol.

3.3 Sonstiger Bestandteil

Lactose 1 H₂O.

4. Anwendungsgebiete

Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).

Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.

Warnhinweis:

Serevent Diskus soll **nicht für die Akutbehandlung** eines Asthmaanfalles eingesetzt werden.

5. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Bestandteil von Serevent Diskus.

Serevent Diskus soll mit Vorsicht angewendet werden bei Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose/Thyreotoxikose), Anstieg der Herzfrequenz über 100 Schläge pro Minute (Tachykardie), Störungen der regelmäßigen Herzschlagfolge in Verbindung mit gesteigerter Herzfrequenz (tachykarde Arrhythmie), muskulärer Einengung im Bereich der Herzklappen zur Hauptschlagader (idiopathische hypertrophe subvalvuläre Aortenstenose).

Bei Patienten mit unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage ist die Anwendung von Serevent Diskus sorgfältig abzuwägen und die Patienten sind laufend ärztlich zu überwachen.

Die Behandlung von Kindern unter 4 Jahren kann nicht empfohlen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Da bisher kaum Erfahrungen über die Anwendung von Serevent Diskus in der Schwangerschaft vorliegen, sollte eine Behandlung während dieses Zeitraumes nur erfolgen, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind. Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, dass Salmeterol wahrscheinlich die Plazentaschranke passiert.

Obwohl nicht völlig auszuschließen, ist eine tokolytische Wirkung bei inhalativer Anwendung unwahrscheinlich.

Nach Inhalation liegen die Plasmaspiegel von Salmeterol im Allgemeinen sehr niedrig und es kann davon ausgegangen werden, dass auch die in die Muttermilch übertretende Wirkstoffmenge gering ist. Untersuchungen an Tieren während der Stillzeit deuten ebenfalls darauf hin, dass Salmeterol nur in sehr kleinen Mengen in die Muttermilch übergeht.

Dennoch soll Serevent Diskus in der Stillzeit nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da bisher keine Erfahrungen über die Anwendung bei stillenden Müttern vorliegen.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich, insbesondere bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung, können feinschlägiges Hände- und Fingerzittern (Tremor) sowie Herzklopfen (Palpitationen) auftreten, klingen jedoch bei Fortführung der Therapie nach 1-2 Wochen meistens wieder ab. Sehr selten (< 0,1 %) ist über kardiale Arrhythmien (u. a. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie) überwiegend bei prädisponierten Patienten berichtet worden.

Kopfschmerzen und sehr selten Muskelkrämpfe sind berichtet worden. Ferner wurden Arthralgien, oropharyngeale Reizung sowie Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Exanthem, Ödem, Angioödem beobachtet.

Über die Auslösung von Bronchialkrämpfen (paradoxe Bronchospasmen) mit einer sofortigen Zunahme des Giemens (Keuchens) nach der Anwendung von Serevent Diskus wurde berichtet. In diesem Fall sollte sofort ein bronchialerweiterndes Arzneimittel mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Serevent Diskus soll unverzüglich abgebrochen und der behandelnde Arzt informiert werden. Dieser entscheidet, ob weitere Maßnahmen erforderlich sind.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Gabe von Salmeterolxinafoat, systemischen Beta₂-Sympathomimetika und Theophyllin kann die antiobstruktive Wirkung von Theophyllin verstärken, es muss aber auch mit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen, z.B. Herzrhythmusstörungen, gerechnet werden. Zu den Auswirkungen der gleichzeitigen Gabe von Salmeterolxinafoat und Theophyllin liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor. Ähnliches gilt auch für die gleichzeitige Anwendung anderer Katecholamine.

Beta-Blocker können die Wirkung von Salmeterolxinafoat aufheben, sind aber bei Asthma kontraindiziert, weil sie einen Bronchospasmus auslösen können.

8. Warnhinweise

Siehe Ziffer 10.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Serevent Diskus soll **nicht für die Akutbehandlung** eines Asthmaanfalles eingesetzt werden.

Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren gelten folgende Empfehlungen:

Erwachsene:

2-mal täglich 1 Einzeldosis inhalieren.

Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis auf Anweisung des Arztes auf 2-mal täglich 2 Einzeldosen erhöht werden.

Kinder ab 4 Jahren:

2-mal täglich 1 Einzeldosis inhalieren.

Die Behandlung mit Serevent Diskus soll unter Berücksichtigung dieser Dosierungsempfehlungen und in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden zur Inhalation oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.

Der Abstand der einzelnen Inhalationen sollte etwa 12 Stunden betragen. Die bronchialerweiternde Wirkung setzt im Allgemeinen 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation ein und hält ca. 12 Stunden an. Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise nach 2 Stunden erreicht.

Die Tagesgesamtdosis soll 4 Einzeldosen (Serevent Diskus) nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

Warnhinweis:

Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen, aber auch der Tagesdosis kann gefährlich sein wegen der Wirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg) in Verbindung mit Veränderungen der Salzkonzentrationen in Körperflüssigkeiten (Elektrolytverschiebungen) und muss deshalb vermieden werden.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen und Todesfälle bei der Behandlung des Asthma bronchiale mit Beta-Sympathomimetika zur Inhalation berichtet worden, ohne dass die ursächlichen Zusammenhänge bisher hinreichend geklärt werden konnten.

Weitere Hinweise siehe Ziffer 14. Sonstige Hinweise.

11. Art und Dauer der Anwendung

Serevent Diskus ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt.

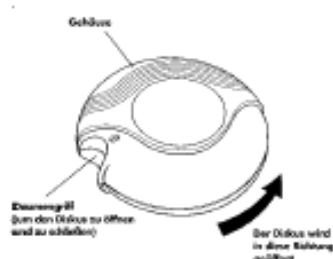
Für den Behandlungserfolg ist es wichtig, Serevent Diskus **regelmäßig** anzuwenden.

Alle Punkte der Bedienungsanleitung sollten sorgfältig beachtet werden.

Beschreibung des Diskus

Geschlossen

Wenn Sie Ihren Diskus aus der Originalpackung nehmen, befindet er sich in „geschlossener“ Stellung.



Geöffnet

Ein unbenutzter Diskus enthält 60 Einzeldosen Ihres Arzneimittels in Pulverform.



Jede Einzeldosis ist **genau abgemessen** und **separat verpackt**. **Wartung und Nachfüllen sind nicht erforderlich.**

Das Gehäuse schützt Ihren Diskus, wenn er nicht in Gebrauch ist.

Das Zählwerk oben auf Ihrem Diskus zeigt Ihnen, wie viele Einzeldosen verbleiben. Die Zahlen 5 bis 0 erscheinen in **ROT**, um Sie darauf aufmerksam zu machen, dass nur noch **wenige** Einzeldosen übrig sind.

Wie Ihr Diskus funktioniert

Der Diskus ist **einfach zu benutzen**.

Wenn Sie eine Einzeldosis inhalieren möchten, folgen Sie nur den 4 Schritten, wie beschrieben:

1. Öffnen
2. Vorbereiten der Inhalation
3. Inhalieren
4. Schließen.

1. Öffnen

Um den Diskus zu öffnen, halten Sie ihn in einer Hand und legen den Daumen Ihrer anderen Hand auf den Daumengriff (Abb. 1). Schieben Sie den Daumengriff so weit wie möglich von sich weg.



2. Vorbereiten der Inhalation

Halten Sie den Diskus so, dass das Mundstück auf Sie gerichtet ist. Schieben Sie den Hebel so weit wie möglich von sich weg (Abb. 2), bis Sie ein Klicken hören. Ihr Diskus ist jetzt einsatzbereit. Die Freigabe der Einzeldosis wird durch das Zählwerk angezeigt (Verschieben Sie den Hebel nicht unnötig, denn dadurch werden überflüssige Einzeldosen freigegeben).



3. Inhalieren

Bevor Sie mit der Inhalation beginnen, lesen Sie diese Hinweise bitte sorgfältig:

- Halten Sie den Diskus von Ihrem Mund entfernt. Atmen Sie so weit wie möglich aus. Beachten Sie, dass Sie **nicht in** Ihren Diskus **hineinatmen**.
- Setzen Sie das Mundstück an Ihre Lippen (Abb. 3).
Atmen Sie gleichmäßig und tief **durch den Diskus** ein, nicht durch die Nase.
- Nehmen Sie den Diskus von Ihrem Mund.
- Halten Sie Ihren Atem etwa 10 Sekunden an bzw. solange es Ihnen möglich ist.
- Atmen Sie langsam aus.



4. Schließen

Um den Diskus zu schließen, legen Sie Ihren Daumen in den Daumengriff und schieben ihn so weit wie möglich zu sich zurück (Abb. 4).

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



Wiederholte Inhalation

Wenn Ihnen verordnet wurde, mehr als eine Einzeldosis zu inhalieren, wiederholen Sie bitte die Schritte 1 bis 4.

Beachten Sie bitte:

- Bewahren Sie Ihren Diskus trocken auf.
- Schließen Sie ihn, wenn Sie ihn nicht benutzen.
- Atmen Sie **nicht in** Ihren Diskus **hinein**.
- Verschieben Sie den Hebel nur, wenn Sie inhalieren wollen.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung können die bereits genannten Nebenwirkungen sehr schnell und ggf. in verstärktem Umfang in Erscheinung treten.

Typische Symptome sind:

Tachykardie (Pulsbeschleunigung), Kopfschmerzen, Palpitationen (Herzklopfen), Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Es kann zu Verschiebungen des Kaliumspiegels im Sinne einer Hypokaliämie sowie zur Hyperglykämie kommen.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung einer Beta-sympathomimetischen Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Nachfolgend sind eine Reihe zu empfehlender Maßnahmen angeführt:

- für den Fall, dass große Mengen des Aerosols versehentlich geschluckt werden, sollte eine Magenspülung erwogen werden; Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des Beta-Mimetikums günstig beeinflussen.

- die kardialen Symptome können mit einem selektiven Beta-Blocker behandelt werden, jedoch bei Asthmatikern beinhaltet dies das Risiko der Auslösung eines Bronchialmuskelkrampfes.
- zur Überwachung der Arrhythmien ist EKG-Monitoring angezeigt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Salmeterol ist ein weitgehend selektives Beta₂-Sympathomimetikum mit langer Wirkungsdauer.

Salmeterol bewirkt bei reversibler Atemwegsobstruktion eine ca. 12 Stunden anhaltende Bronchodilatation. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt im Allgemeinen ca. 10 bis 20 Minuten nach Inhalation ein. Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise nach 2 Stunden erreicht.

Nach regelmäßiger Anwendung zeigt sich erfahrungsgemäß eine Verbesserung der Lungenfunktion.

In-vitro-Tests haben gezeigt, dass die Freisetzung von Mediatoren, wie z.B. Histamin, Leukotriene und Prostaglandin D₂, aus menschlichem Lungengewebe durch Salmeterol über einen längeren Zeitraum gehemmt wird.

Beim Menschen inhibiert Salmeterol die Früh- und Spätreaktion nach Inhalation von Allergenen und bewirkt eine deutliche Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität.

Nach inhalativ verabreichten Einzeldosen von 0,4 mg Salmeterol und mehr wurde eine Abnahme des Plasmakaliums festgestellt.

Nach Anwendung von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen kann es zu einem klinisch relevanten Anstieg der Blutglukosewerte kommen.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Sehr hohe Dosen Salmeterolxinafoat – im Vergleich zu der therapeutischen Dosierung – wurden bei verschiedenen Anwendungsarten verabreicht.

Approximative LD₅₀

Maus, oral > 150 mg/kg KG

Ratte, oral > 1000 mg/kg KG

Die inhalative Gabe von 2,9 mg/kg KG wurde von Ratten symptomlos vertragen; Hunde zeigten nach 0,7 mg/kg KG die zu erwartenden pharmakologischen Effekte (Vasodilatation und Tachykardie).

Zum Thema Überdosierung mit Salmeterol siehe Ziffer 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden hohe Salmeterolxinafoat-Gaben Ratten und Hunden oral, inhalativ sowie kombiniert (inhalativ und oral) über Zeiträume von maximal 18 Monaten verabreicht. Nach Inhalation traten nur bei Ratten, einer Tierspezies, die ungewöhnlich empfindlich auf inhalierte Stoffe reagiert, geringfügige Veränderungen des Kehlkopfes auf. Auch hohe systemische Dosen wurden gut vertragen. Anstieg der Pulsfrequenz, Hypertrophie der Skelettmuskulatur und Veränderungen von Laborwerten (z.B. Glukose- und Kaliumspiegel) wurden beobachtet. Diese Effekte resultieren aus der bei sehr hoher Dosierung ausgeprägten pharmakologischen Aktivität von Salmeterol. Eine Übertragbarkeit auf den Menschen ist jedoch nicht gegeben, da die systemisch wirksame Salmeterol-Menge nach Inhalation therapeutischer Dosen vernachlässigbar gering ist.

Reproduktionstoxikologie

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen wurden bei einigen Kaninchenfoeten Veränderungen festgestellt, wie sie für die Klasse der Beta₂-Agonisten typisch sind. Während langjähriger Anwendung anderer Beta₂-Sympathomimetika beim Menschen ergaben sich keine Hinweise, dass diese Effekte für die Behandlung von Frauen in therapeutischer Dosierung von Bedeutung sind.

Zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Ziffer 5. Gegenanzeigen.

Kanzerogenität

Nach Gabe von Salmeterolxinafoat über nahezu die gesamte Lebensdauer kommt es dosisabhängig, wie auch bei anderen Beta₂-Sympathomimetika, zu einem vermehrten Auftreten von Hyperplasien der Muskulatur und von Leiomyomen (gutartige Tumore der glatten Muskulatur) des Mesovariums bei Ratten und des Uterus bei Mäusen. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen nicht gegeben.

In einer Ratten-Langzeitstudie wurde bei den behandelten Tieren eine gesteigerte Inzidenz an Hypophysenadenomen registriert. Ebenfalls eine Vermehrung von Hypophysenadenomen wurde bei behandelten weiblichen Ratten in einer 18-Monats-Toxizitätsstudie beobachtet. Da Hypophysenadenome bei dem verwandten Ratten-Stamm als häufigste spontan auftretende Tumore gelten und der entsprechende Dosisbereich weit über der therapeutischen Dosis für den Menschen liegt, kann bei therapeutischer Anwendung von Salmeterol eine tumorigene und kanzerogene Wirkung auf den Menschen mit relativer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Mutagenität

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

13.3 Pharmakokinetik

Nach Inhalieren aus einem Dosier-Aerosol gelangt nur ein Teil des Wirkstoffes in die Lunge. Bis zu 80 % der inhalativ verabreichten Dosis werden verschluckt. Salmeterol wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und zu einem großen Teil metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist ein Hydroxylierungsprodukt des Salmeterols und erscheint – wahrscheinlich nach biliärer Exkretion – im Faeces.

Wird Salmeterolxinafoat über längere Dauer inhalativ verabreicht, kann auch 1-Hydroxy-2-naphthoesäure im Blutkreislauf nachgewiesen werden. Die Steady-state-Plasmakonzentration der Substanz beträgt circa 100 ng/ml.

1-Hydroxy-2-naphthoesäure besitzt keine pharmakologische Aktivität.

Die Plasmaproteinbindung beträgt für Salmeterol etwa 93 %, für 1-Hydroxy-2-naphthoesäure mehr als 97 %.

13.4 Bioverfügbarkeit

Nach regelmäßiger Inhalation von 0,05 mg Salmeterol zweimal täglich wurden als maximale Plasmakonzentrationen etwa 0,2 ng/ml gemessen. Die Plasmaspiegel nahmen nach Erreichen von C_{max} rasch ab. Teilweise wurde ein zweiter niedrigerer Peak beobachtet, der wahrscheinlich durch die Resorption des verschluckten Dosisanteiles verursacht wird.

Da Salmeterol seine Wirkung lokal in der Lunge entfaltet, korreliert die Plasmakonzentration nicht mit dem therapeutischen Effekt.

14. Sonstige Hinweise***Schwangerschaft und Stillzeit***

Zur Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit siehe Ziffer 5. Gegenanzeigen.

Spezielle Therapiehinweise

Die Behandlung mit Serevent sollte nicht bei Patienten mit sich deutlich verschlechterndem oder akutem Asthma begonnen werden.

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Die therapeutische Wirkung sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, den Gebrauch von Beta₂-Sympathomimetika wie Serevent Diskus selbst zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein, deshalb muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Serevent ist nicht für die Behandlung plötzlich auftretender Atemnotanfälle geeignet, sondern es ist regelmäßig täglich anzuwenden. Für die Behandlung plötzlich auftretender Atemnotanfälle sollten bronchialerweiternde Arzneimittel zur Inhalation mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer verwendet werden.

Ein ansteigender Bedarf von Beta₂-Sympathomimetika, insbesondere von kurzwirksamen, ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Im Rahmen einer Therapie des Asthma bronchiale ersetzt Serevent nicht die orale oder inhalative Behandlung mit Kortikoiden. Es ist hier zusätzlich anzuwenden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, diese laufende Behandlung auf keinen Fall abubrechen und die empfohlenen Dosierungen nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt zu verringern, auch wenn sie sich besser fühlen.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z.B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben..

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren/lagern.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zum Inhalieren

Doppelpackung mit 2 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zum Inhalieren.

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Dezember 2000

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0