

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine abgemessene (aus dem Ventil abgegebene) Dosis enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 50 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer (aus dem Mundstück) abgegebenen Dosis von 21 Mikrogramm Salmeterol und 44 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Druckgasinhalation, Suspension.

Der Behälter enthält eine homogene Suspension.

Die Wirkstoffbehälter werden in Kunststoffgehäuse gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer lilafarbenen Schutzkappe versehen sind.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Salmeterol/Fluticasonpropionat AL ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem β_2 -Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie kurzwirksamen β_2 -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder
- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie langwirksamen β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den Behandlungserfolg erforderlich ist, Salmeterol/Fluticasonpropionat AL täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat AL, die sie erhalten, optimal bleibt 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. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, versuchsweise ein Kortikoid allein zu inhalieren. Patienten, die einen lang wirksamen β_2 -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat AL heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Im Falle einer Einmaldosie-

rung sollten die Patienten, die in der Vorgesichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat AL verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält.

Hinweis:

Die Stärke Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit 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 essenziell ist, kann versuchsweise eine Kurzzeit-Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Fluticasonpropionat. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und erwogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikoid allein reduziert werden kann. Während der schrittweisen Verringerung der Dosierung sollte der Patient regelmäßig kontrolliert werden.

Waren ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Salmeterol/Fluticasonpropionat ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß ist nicht geeignet für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikoid allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Kinder ab 4 Jahren:

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Die für Kinder maximal zugelassene Dosis Fluticasonpropionat, abgegeben aus einem Salmeterol/Fluticasonpropionat AL Druck-

gasinhalator, ist 100 Mikrogramm 2-mal täglich.

Für die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Benutzung einer AeroChamber Plus®-Inhalierhilfe zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat AL wird bei Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder wahrscheinlich Schwierigkeiten haben werden, das Auslösen des Sprühstoßes mit dem gleichzeitigen Einatmen zu koordinieren (z.B. Kinder unter 12 Jahren). Nur die AeroChamber Plus®-Inhalierhilfe sollte zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat AL verwendet werden. Andere Inhalierhilfen sollten nicht zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat AL benutzt werden und die Patienten sollten nicht von einer Inhalierhilfe zu einer anderen wechseln.

Eine klinische Studie hat gezeigt, dass bei Kindern, die eine Inhalierhilfe benutzen, eine ähnliche Wirkstoffaufnahme erreicht wurde wie bei Erwachsenen, die keine Inhalierhilfe benutzen, und wie bei Kindern, die ein Salmeterol/Fluticason-Pulver zur Inhalation (Diskus) anwenden. Dadurch wird bestätigt, dass eine schlechte Inhalationstechnik durch Inhalierhilfen ausgeglichen wird (siehe Abschnitt 5.2).

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 die empfohlene Inhalierhilfe verwenden, denn der Wechsel zu einer anderen Inhalierhilfe kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Erstbenutzung oder ein Wechsel einer Inhalierhilfe sollte immer eine erneute Ermittlung der niedrigsten wirksamen Dosis nach sich ziehen.

Spezielle Patientengruppen:

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

Hinweise für die Anwendung:

Patienten sollten die empfohlene **AeroChamber Plus®-Inhalierhilfe** verwenden, denn der Wechsel zu einer anderen Inhalierhilfe kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen. Während der Inhalation soll der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Der Inhalator wurde für die Anwendung in der vertikalen Position entwickelt.

Test des Inhalators:

Vor der ersten Anwendung sollten die Patienten testen, ob er funktioniert. Sie sollten die Schutzkappe vom Mundstück abziehen, indem sie leicht an beiden Seiten der Kappe drücken und dabei den Inhalator zwischen den Fingern und dem Daumen, mit dem Daumen am Boden, unter dem Mundstück,

**Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm
pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension**

ALIUD PHARMA

festhalten. Um sicherzustellen, dass der Inhalator funktioniert, sollte ihn der Patient gut schütteln, das Mundstück von sich abwenden und fest auf den Behälter drücken, um einen Sprühstoß in die Luft auszulösen. Diese Schritte sollten ein zweites Mal wiederholt und der Inhalator geschüttelt werden, bevor ein zweiter Sprühstoß in die Luft ausgelöst wird. Vor Anwendung des Inhalators sollten insgesamt zwei Sprühstöße in die Luft abgegeben werden.

Wenn der Inhalator eine Woche oder länger nicht angewendet wurde oder sehr kalt wird (unter 0 °C), ist die Schutzkappe vom Mundstück abzuziehen, der Inhalator kräftig zu schütteln und es sind zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen.

Anwendung des Inhalators:

1. Die Patienten sollen die Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe abziehen.
2. Die Patienten sollen den Inhalator einschließlich des Mundstücks, innen und außen, auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern überprüfen.
3. Sie sollen den Inhalator kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass mögliche lose Fremdkörper entfernt werden und der Inhalt des Inhalators gleichmäßig durchmischt wird.
4. Die Patienten sollen den Inhalator aufrecht zwischen Fingern und Daumen halten, mit dem Daumen am Boden, unter dem Mundstück.
5. Die Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen und dann das Mundstück in den Mund zwischen die Zähne nehmen und mit ihren Lippen fest umschließen. Sie sind anzuweisen, nicht auf das Mundstück zu beißen.
6. Direkt nach Beginn des Einatmens durch den Mund sollen die Patienten fest oben auf den Inhalator drücken, um Salmeterol/Fluticasonpropionat freizusetzen, während sie gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmen.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, soll der Inhalator vom Mund und die Finger oben vom Inhalator genommen werden. Die Patienten sollen den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für eine zweite Inhalation sollen die Patienten den Inhalator weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3. bis 7. wiederholt werden.
9. Unmittelbar danach sollen die Patienten die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen, indem sie diese bis zum Einrasten fest auf das Mundstück drücken. Es erfordert keine große Kraft, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

WICHTIGE INFORMATION

Die Patienten sollen die Schritte 5., 6. und 7. in Ruhe ausführen. Es ist wichtig, dass sie mit dem Einatmen so langsam wie möglich beginnen, unmittelbar bevor sie den Inhalator anwenden. Die Patienten sollen für die ersten Male einen Spiegel zu Hilfe nehmen. Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben aus ihrem 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 es ausspucken, und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann das Auftreten einer oropharyngealen Candidiasis und Heiserkeit verhindern helfen.

Reinigung (auch in der Packungsbeilage ausgeführt):

Der Inhalator sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe vom Mundstück abziehen.
2. Den Wirkstoffbehälter nicht vom Kunststoff-Gehäuse trennen.
3. Das Mundstück und das Kunststoff-Gehäuse innen und außen mit einem trockenen Tuch oder Taschentuch abwischen.
4. Die Schutzkappe wieder in der richtigen Richtung zurück auf das Mundstück setzen. Es erfordert keine große Kraft, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

DEN INHALATOR NICHT WASCHEN UND KEINEN TEIL DAVON IN WASSER LEGEN.

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/Fluticasonpropionat soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Inhalationsgeräte für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Der Therapiebeginn mit Salmeterol/Fluticasonpropionat sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit des Gebrauchs von Bedarfsmedikation (kurz wirksame 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 Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat stufenweise zu verringern. Wäh-

rend die Dosierung schrittweise erniedrigt wird, ist eine regelmäßige Überprüfung des Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung soll wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Salmeterol/Fluticasonpropionat kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z.B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Salmeterol/Fluticasonpropionat ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition für niedrige Serumkaliumspiegel mit Vorsicht anzuwenden.

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

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

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid 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 Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein und, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe unten den Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren In-

formation bezüglich systemischer Effekte von inhalativen Kortikoiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen von Fluticasonpropionat zwischen 500 und weniger als 1.000 Mikrogramm beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch, wie z.B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstörung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung einer Inhalierhilfe zusammen mit einem Inhalator die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann.

Die Vorteile einer Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollten den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern, aber bei den Patienten, die von oralen Kortikoiden umgestellt werden, kann das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion noch für beträchtliche Zeit bestehen bleiben. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgesichte eine Notfall-Kortikoidbehandlung in hoher Dosierung benötigten, sind ebenfalls gefährdet. An die Möglichkeit einer verbliebenen Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion sollte in Notfallsituationen oder voraussichtlich Stress induzierenden Situationen immer gedacht werden und die Anwendung einer angemessenen Kortikoidtherapie muss in Betracht gezogen werden. Das Ausmaß der Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion kann es erforderlich machen, vor der Wahl der Maßnahmen den Rat eines Spezialisten einzuholen.

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

In einer 3-jährigen Studie wurde bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination in Form des Salmeterol/Fluticason Pulvers zur Inhalation (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 einer 3-jährigen Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung ($\text{FEV}_1 < 30\%$ des Normwertes), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten Patienten mit COPD aufmerksam hinsichtlich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie und anderer Infektionen der unteren Atemwege verfolgen, 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat AL überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat wurde bei COPD-Patienten nicht bewiesen. Daher ist Salmeterol/Fluticasonpropionat nicht für die Behandlung von COPD-Patienten indiziert.

Daten aus einer großen klinischen Studie („Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial“, SMART) weisen darauf hin, dass afro-amerikanische Patienten unter Salmeterol ein höheres Risiko für schwere atemwegsbedingte Ereignisse oder Todesfälle haben als unter Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Patienten mit schwarz-afrikanischer oder afro-karibischer Abstammung sollten daher aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat zu suchen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese unter der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat verschlechtern.

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 CYP-3A4-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).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 systemi-

scher oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Besonders gefährdet für systemische Wirkungen sind Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm pro Tag) inhalieren, insbesondere, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sowie, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression 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 Kortikoid stehen, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Kortikoids sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven β -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 β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

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

Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte, klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom P450 3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppres-

sion wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Cobicistat-haltiger Arzneimittel ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikoide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikoid-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 mit einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen wurden im Hinblick auf den Blutdruck, den Herzschlag 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 soll 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 gesunden 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 Nebenwirkungen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und

Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Effekte von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität der Kombination von Salmeterol

und Fluticasonpropionat hin. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β_2 -Rezeptoragonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Fötus.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten in die Milch laktierender Rattenweibchen übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, entweder abzustellen oder die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Da Salmeterol/Fluticasonpropionat AL Salmeterol und Fluticasonpropionat 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/Fluticasonpropionat auftreten, 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 Placebogruppe wurde nicht berücksichtigt.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Wie bei einer anderen Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemmens 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticasonpropionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzerkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 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 können auch Angst, 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/Fluticasonpropionat verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie	Häufig ^{1,3}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Ösophageale Candidose	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	
	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	Gelegentlich
	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, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig ³
	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt ⁴
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Irritation der Rachenschleimhaut	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1,3}
	Arthralgien	Häufig
	Myalgien	Häufig

¹ unter Placebo häufig berichtet² unter Placebo sehr häufig berichtet³ in einer COPD Studie über 3 Jahre berichtet⁴ siehe Abschnitt 4.4

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

Chronische Überdosierung von inhalierbarem Fluticasonpropionat: Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikoid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikoid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

In Fällen sowohl einer akuten als auch einer chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Salmeterol/Fluticasonpropionat AL enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver, lang wirksamer (12 Stunden) β_2 -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 kurz wirksame β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

Das Kortikoid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antientzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Prüfungen mit Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalation, Suspension bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalation, Suspension mit dem inhalativen Kortikoid (Fluticasonpropionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar

**Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm
pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension**
ALIUD PHARMA

sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids 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 Druckgasinhalation, Suspension mehr Patienten Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein, und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

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

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

Siehe Tabelle oben

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm 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 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 Druckgasinhalation, Suspension über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalation, Suspension für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -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 Kortikoiden 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 β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalation, Suspension bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *gute Asthmakontrolle und **vollständige Asthmakontrolle erreichten				
	Salmeterol/FP		FP	
Behandlung vor Studienbeginn	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame β_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 bis 1.000 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; nicht mehr als 2 Tage mit einem Symptom Score größer als 1 (Symptom Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Zeitraum während des Tages“, Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten an nicht mehr als 2 Tagen und nicht mehr als 4-mal/Woche, nicht weniger als 80% des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten, nicht weniger als 80% des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppenstudie in den USA über 28 Wochen. In dieser Studie wurden randomisiert 13.176 Patienten einer Behandlung mit Salmeterol (50 Mikrogramm 2-mal täglich) und 13.179 Patienten Placebo zugeordnet, jeweils zusätzlich zu ihrer üblichen Asthma-Therapie. In die Studie wurden Patienten mit Asthma eingeschlossen, die 12 Jahre oder älter waren und zu diesem Zeitpunkt Asthma-Medikamente (aber keine lang wirksamen Beta2-Sympathomimetika) anwendeten. Eine Basistherapie mit ICS wurde zu Studienbeginn dokumentiert, war aber in der Studie nicht gefordert. Primärer Endpunkt in SMART war die Gesamtanzahl der atemwegsbedingten Todesfälle und atemwegsbedingten lebensbedrohlichen Ereignisse.

Siehe Tabelle unten und auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

In der Studie SAM101667 bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit sympto-

matischem Asthma ist die Kombination von Salmeterol/Fluticasonpropionat ebenso wirksam wie die Verdoppelung der Dosis von Fluticasonpropionat 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/Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation (Diskus) (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zweimal täglich) mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension (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 Druckgasinhalator-Gruppe. Verbesserungen hinsichtlich der Tage ohne Bedarfsmedikation und Symptome konnten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Haupt-Ergebnisse SMART: Primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der primären Endpunkte / Patientenzahl		Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Afro-amerikanische Patienten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(Die Risiko-Angaben in Fettdruck sind statistisch signifikant bei 95%-Konfidenzintervall.)

Haupt-Ergebnisse von SMART in Abhängigkeit von der Anwendung inhalativer Steroide zu Studienbeginn: Sekundäre Endpunkte

	Anzahl der sekundären Endpunkte- ereignisse / Patientenzahl		Relatives Risiko (95% Konfidenz- intervall)
	Salmeterol	Placebo	
Atemwegsbedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Gesamtzahl Asthma-bedingter Todesfälle und lebensbedrohlicher Ereignisse			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Asthma-bedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	9/7.049	0/7.041	*

[* = konnte nicht berechnet werden, da in der Placebo-Gruppe keine entsprechenden Ereignisse eingetreten waren. Die Risikoangaben in Fettdruck sind statistisch signifikant (95%o Konfidenzintervall). Die sekundären Endpunkte in der obigen Tabelle erreichten statistische Signifikanz in der Gesamt-Population.] Die sekundären Endpunkte der „Gesamtzahl von Todesfällen und lebensbedrohlichen Ereignissen jeglicher Ursache“, „Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache“ erreichten keine statistische Signifikanz in der Gesamt-Population.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat 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.

Fluticasonpropionat:

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticasonpropionat bei Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11%o der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat 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 vor-systemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1%o zur

Folge hat. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der systemischen Exposition mit Erhöhung der inhalierten Dosis.

Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im *Steady State* (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%o.

Fluticasonpropionat 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 Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5%o werden 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 Druckgasinhalation, Suspension 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm (2-mal täglich 2 Sprühstöße mit oder ohne Inhalierhilfe) oder mit Salmeterol/Fluticason Pulver zur Inhalation (Diskus) 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm (2-mal täglich 1 Inhalation) ausgewertet. Die systemische Verfügbarkeit von Fluticasonpropionat war für den Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalator, in der Anwendung zusammen mit der Inhalierhilfe (107 pg · h/ml [95%o CI: 45,7; 252,2]), vergleichbar mit dem Salmeterol/Fluticason Diskus (138 pg · h/ml [95%o CI: 69,3;

273,2]), aber geringer für den Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalator (24 pg · h/ml [95%o CI: 9,6; 60,2]). Die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol war für den Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalator, den Salmeterol/Fluticason Druckgasinhalator mit Inhalierhilfe und für den Salmeterol/Fluticason Diskus vergleichbar (126 pg · h/ml [95%o CI: 70, 225], 103 pg · h/ml [95%o CI: 54, 200] und 110 pg · h/ml [95%o CI: 55, 219]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichtem Salmeterol und Fluticasonpropionat ableiten lassen, waren Effekte im Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologischen Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die bekanntlich mit Glukokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer Vielzahl 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 toxische Wirkung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Treibgas: Norfluran

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Der Behälter enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen, vor 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 Aluminium-Druckbehälter enthalten, der mit einem Do-

sierventil versiegelt ist. Die Wirkstoffbehälter werden in Kunststoffgehäuse gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer Schutzkappe versehen sind. Ein Druckbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.

Originalpackung mit 1 Druckgasinhalator mit 120 Sprühstößen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

2201232.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. Dezember 2023

10. Stand der Information

Dezember 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin