

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SERROFLO 25 Mikrogramm / 125 Mikrogramm / Dosis Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 abgemessene Dosis enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Dies entspricht einer abgegebenen Dosis von 21 Mikrogramm Salmeterol und 110 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Der Inhalator enthält eine weiße, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SERROFLO ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparates (langwirksamer β_2 -Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie kurzwirksamen β_2 -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen β_2 -Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

SERROFLO ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke SERROFLO, die sie erhalten, weiter optimal eingestellt bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird.

Wenn die Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Stärke SERROFLO (25 Mikrogramm / 125 Mikrogramm) aufrechterhalten werden kann, könnte der nächste Schritt in einer Umstellung auf ein anderes Salmeterol / Fluticason-Inhalationspräparat, das in einer niedrigeren Stärke (25/50 Mikrogramm) erhältlich ist, bestehen.

Patienten, die einen langwirksamen β_2 -Agonisten benötigen, können alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticason-17-propionat herunter titriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends, und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollten die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat erhalten, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis Fluticason-17-propionat enthält. Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass bei Asthmapatienten etwa die halbe Tagesdosis Fluticason-17-propionat (in Mikrogramm) so wirksam ist, wie die ganze Tagesdosis anderer inhalativer Steroide. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines Beta-2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verordnet werden.

Hinweis: Wenn eine mehr als 250 Mikrogramm Dosis Fluticasonpropionat erforderlich ist, muss ein alternatives Produkt verwendet werden.

Empfohlenen Dosierungen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- 2-mal täglich 2 Inhalationen

Wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticason-17-propionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. SERROFLO ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale.

Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, den Sprühstoß mit dem Einatmen zu koordinieren, oder bei denen entsprechende Probleme zu erwarten sind, wird die Anwendung von SERROFLO mit einer Inhalationshilfe empfohlen.

Es kann eine Inhalationshilfe (z.B. Volumatic oder AeroChamber Plus oder eine andere Inhalationshilfe, abhängig von den nationalen Empfehlungen) verwendet werden.

Pharmakokinetische Daten nach Anwendung einer Einzeldosis haben gezeigt, dass sich die systemische Exposition gegenüber Salmeterol und Fluticason-17-propionat ändern kann, wenn unterschiedliche Inhalationshilfen verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten müssen in der ordnungsgemäßen Anwendung und Pflege ihres Inhalators, ihrer Inhalationshilfe und deren Funktionsweise geschult werden, um die optimale Aufnahme des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Patienten sollten stets die gleiche Inhalationshilfe verwenden, da sich bei einem Wechsel zwischen unterschiedlichen Inhalationshilfen die in die Lunge abgegebene Dosis ändern kann (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn erstmalig eine Inhalationshilfe verwendet wird, oder auf eine andere Inhalationshilfe gewechselt wird, sollte die Dosis erneut auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden.

Spezielle Patientengruppen

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

Hinweise für die Anwendung

Patienten sollen in der ordnungsgemäßen Anwendung ihres Inhalators geschult werden (siehe Packungsbeilage).

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

Test des Inhalators

Vor der ersten Anwendung ist die Schutzkappe durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe vom Mundstück abziehen. Den Inhalator kräftig schütteln, dabei zwischen Fingern und Daumen halten (Daumen unten) und 4 Sprühstöße in die Luft auslösen um sicher zu stellen, dass der Inhalator funktioniert. Der Inhalator muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß geschüttelt werden. Wenn der Inhalator eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundstück abziehen, der Inhalator kräftig zu schütteln, und es sind zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen.

Anwendung des Inhalators

1. Die Schutzkappe durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe vom Mundstück abziehen.
2. Den Inhalator, einschließlich des Mundstücks, innen und außen auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern überprüfen.
3. Den Inhalator gut schütteln um sicherzustellen, dass alle losen Fremdkörper entfernt werden, und dass der Inhalt des Inhalators gleichmäßig durchmischt wird.
4. Den Inhalator aufrecht zwischen Finger und Daumen halten (Daumen unten).
5. Die Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen und dann das Mundstück mit ihren Lippen fest umschließen. Ein Beißen auf das Mundstück ist zu vermeiden.
6. Während des Einatmens durch den Mund sollten die Patienten das Wirkstoffbehältnis fest nach unten drücken, um die Suspension freizusetzen, während sie gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmen.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, sollte das Mundstück vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Wirkstoffbehältnis genommen werden. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für die zweite Inhalation sollen die Patienten den Inhalator weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor sie die Schritte 3. bis 7. wiederholen.

9. Unmittelbar nach der Anwendung ist die Schutzkappe unter festem Druck richtig herum auf das Mundstück zu setzen, bis sie in ihrer Position einrastet. Dazu ist kein großer Kraftaufwand erforderlich, die Schutzkappe rastet mit einem hörbaren Klicken in die richtige Position.

Wichtige Information

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

Patienten sollten nach jeder Anwendung des Arzneimittels ihren Mund mit Wasser ausspülen und dieses wieder ausspucken und/oder ihre Zähne putzen, um das Risiko für Candidiasis des Oropharynx und Heiserkeit zu minimieren.

Patienten sollten daran denken, sich einen neuen Inhalator zu beschaffen, sobald das Zählwerk die Zahl "40" zeigt und die Farbe auf der Dosisanzeige von Grün nach Rot wechselt. Den Inhalator nicht mehr verwenden, sobald auf der Anzeige „0“ erscheint, da jeder verbleibende Sprühstoß möglicherweise nicht mehr die erforderliche Dosis enthält. Es sollte niemals versucht werden, die Zahlen auf der Anzeige zu ändern oder das Zählwerk vom Wirkstoffbehälter zu trennen. Die Anzeige kann nicht zurückgesetzt werden und ist fest mit dem Mundstück verbunden.

Reinigung

Ihr Inhalator sollte mindestens einmal pro Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe vom Mundstück abziehen.
2. Das Wirkstoffbehälter darf nicht vom Kunststoffgehäuse getrennt werden.
3. Das Mundstück und das Kunststoffgehäuse innen und außen mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abwischen.
4. Die Schutzkappe wieder richtig herum aufsetzen. Dazu ist kein großer Kraftaufwand erforderlich, die Schutzkappe sollte mit einem hörbaren Klicken in die richtige Position einrasten.

Das Wirkstoffbehälter darf nicht in Wasser gelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Behandlungsschema von Asthma bronchiale sollte im Allgemeinen nach einem stufenweisen Vorgehen erfolgen. Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung sollte klinisch und durch Lungenfunktionstests kontrolliert werden.

Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Arzneimittel für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit mit sich zu führen.

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

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

Die zunehmende Anwendung von Bedarfsmedikamenten (kurzwirksamen Bronchodilatoren) oder das abnehmende Ansprechen auf Bedarfsmedikamente sind ein Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes, und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potentiell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis in Betracht zu ziehen. Der Patient sollte auch dann von einem Arzt untersucht werden, wenn die derzeitige Dosierung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat für eine adäquate Kontrolle des Asthma bronchiale nicht ausreicht. Es sollte die zusätzliche Anwendung von Kortikosteroiden erwogen werden.

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

Die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat darf aufgrund des Risikos einer Exazerbation nicht plötzlich abgebrochen werden. Das Arzneimittel sollte unter Aufsicht eines Arztes schrittweise ausgeschlichen werden.

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose sowie viralen und anderen Atemwegsinfektionen mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte bei Bedarf umgehend eingeleitet werden.

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

Es ist sehr selten über einen Anstieg der Blutglucosespiegel berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8); 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 Gießmens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Paradoxe Bronchospasmen sprechen auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und sollten umgehend behandelt werden. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticason-

17-propionat sollte in diesem Fall unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Die Umstellung des Patienten auf die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, insbesondere, wenn anzunehmen ist, dass die Nebennierenrindenfunktion durch eine frühere systemische Kortikosteroidbehandlung beeinträchtigt ist.

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta-2-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerz ist berichtet worden, aber sie sind meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verordnet werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, 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 Unterüberschrift „Kinder und Jugendliche“ weiter unten für Informationen zu den systemischen Wirkungen von inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern und Jugendlichen). Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.

Sehstörungen können mit systemischer und topischer Kortikosteroidgebrauch gemeldet werden. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenes Sehen oder anderen Sehstörungen präsentiert wird, sollte der Patient für die Überweisung an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Betracht gezogen werden, die Katarakt, Glaukom oder seltene Krankheiten wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR) einschließen können. Berichtet nach der Verwendung von systemischen und topischen Kortikosteroiden.

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide 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 Fluticason-17-propionat-Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 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, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticason-17-propionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung eines Inhalators zusammen mit einer Inhalationshilfe die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann. Pharmakokinetische Daten nach einer Einmalanwendung haben gezeigt, dass die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol und Fluticason-17-propionat bei Anwendung unterschiedlicher Inhalationshilfen ansteigen kann.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollte den Bedarf an oralen Kortikosteroiden vermindern, aber bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden umgestellt werden, besteht noch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten adrenalen Reserve. Daher sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Funktion der Nebennieren regelmäßig kontrolliert werden. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen an Kortikosteroiden als Bedarfsmedikation erhielten, sind möglicherweise ebenfalls gefährdet. Dieses Risiko einer immer noch eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion ist in Notfallsituationen und bei elektiven Eingriffen, die Stress verursachen können, zu berücksichtigen, und eine geeignete Behandlung mit Kortikosteroiden muss in Betracht gezogen werden. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann vor elektiven Eingriffen das Hinzuziehen eines Spezialisten erforderlich machen.

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

In einer 3-jährigen Studie an Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die Salmeterol und Fluticason-17-propionat über den Diskus/Accuhaler als fixe Dosiskombination im Vergleich zu Placebo erhielten, wurde verstärkt über Infektionen der unteren Atemwege (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einer 3-jährigen COPD-Studie waren ältere Patienten, Patienten mit einem niedrigeren Body-Mass-Index ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit sehr schweren Erkrankungen ($\text{FEV}_1 < 30\%$ prognostiziert) unabhängig von der Behandlung, dem größten Risiko ausgesetzt, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten bei Patienten mit COPD besonders auf das mögliche Auftreten einer Pneumonie und anderer Erkrankungen der unteren Atemwege achten, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen mit den Symptomen einer COPD-Exazerbation häufig überschneiden. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, muss die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat erneut überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason-17-propionat wurde bei Patienten mit COPD nicht nachgewiesen und daher ist Salmeterol/Fluticason-17-propionat nicht für die Anwendung bei der Behandlung von Patienten mit COPD indiziert.

Die gleichzeitige systemische Anwendung von Ketoconazol erhöht die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol signifikant. Dies kann zu einem Anstieg der Häufigkeit von systemischen Wirkungen (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP-3A4-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden, sofern der Nutzen das potentiell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche < 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticason-17-propionat (typischerweise ≥ 1000 Mikrogramm /Tag) anwenden, haben ein erhöhtes Risiko für systemische Wirkungen. Systemische Wirkungen können auftreten insbesondere, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verordnet werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung sowie seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression ein. Die Überweisung des Jugendlichen an einen pädiatrischen Atemwegsspezialisten sollte in Erwägung gezogen werden.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Jugendlichen, die eine Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid erhalten, regelmäßig zu überprüfen.
Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, reduziert werden.

Die Anwendung von SERROFLO kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder antagonisieren. 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. Aufgrund einer Therapie mit einem β_2 -Agonisten kann es zu einer möglicherweise schwerwiegenden Hypokaliämie kommen. Besondere Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma geboten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

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

Fluticason-17-propionat

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

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticason-17-propionat mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticason-17-propionat liegen keine entsprechenden Informationen vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat zu erwarten. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Fälle von Cushings Syndrom und Nebennierenunterdrückung wurden berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Glukokortikoid-Nebenwirkungen.

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

Salmeterol

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral/einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) führte bei 15 Probanden über 7 Tage zu einem 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, im Vergleich zu einer Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen im Hinblick auf den Blutdruck, die Herzfrequenz sowie den Glucose- und Kaliumspiegel im Blut wurden nicht beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol erhöhte die Eliminationshalbwertszeit oder die Akkumulation von Salmeterol nach wiederholter Anwendung nicht.

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

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. In Tierstudien fanden sich jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticason-17-propionat hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β_2 -Rezeptoragonisten und Kortikosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat bei schwangeren Frauen 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 Frauen sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticason-17-propionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

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

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticason-17-propionat und ihre Metabolite in die Milch von laktierenden Ratten übergehen.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene / Kinder, kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Salmeterol/Fluticason-17-propionat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da SERROFLO Salmeterol und Fluticason-17-propionat enthält, können Nebenwirkungen erwartet werden, die nach Art und Schweregrad mit jedem der beiden Wirkstoffe einhergehen. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gleichzeitigen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeiten wurden aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten in der Placebo-Gruppe wurde nicht berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie	Häufig ^{1,3}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Candidiasis des Ösophagus	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	Gelegentlich
	Dyspnoe	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Bronchospasmus	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen 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	Angstzustände	Gelegentlich
	Schlafstörung	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (vorwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (vor allem bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
	Vision, verschwommen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt

Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Tachyarrhythmia absoluta	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie)	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Rachenreizung	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1,3}
	Arthralgien	Häufig
	Myalgien	Häufig

^{1.} unter Placebo häufig berichtet

^{2.} unter Placebo sehr häufig berichtet

^{3.} in einer 3-jährigen COPD-Studie berichtet,

^{4.} siehe Abschnitt 4.4.

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 anderen inhalativen Behandlungen können nach der Anwendung paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticason-17-propionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum und in seltenen Fällen im Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis in Mund und Rachen kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis in Mund und Rachen empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen

diese Pilzerkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticason-17-propionat sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression und Wachstumsverzögerung bei Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Jugendlichen 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 liegen keine Daten zur Überdosierung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat vor. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindelgefühl, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Die bevorzugten Antidote sind kardioselektive β -Blocker, die bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind. Wenn die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat aufgrund einer Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikosteroid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, weshalb die Kaliumspiegel im Serum kontrolliert werden sollten. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung

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

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticason-17-propionat

Die adrenale Reserve sollte kontrolliert werden und die Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid kann notwendig sein. Nach der Stabilisierung sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid in der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Siehe Abschnitt 4.4, Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

Die Kontrolle der adrenalen Reserve kann notwendig sein. In den Fällen sowohl einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticason-17-propionat kann die Behandlung mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika
ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

SERROFLO enthält Salmeterol und Fluticason-17-propionat, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt.

Salmeterol

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (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 kurzwirksame β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticason-17-propionat

Fluticason-17-propionat 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 Kortikosteroidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Asthma-Studien mit Salmeterol / Fluticason-17-propionat

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

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

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

Salmeterol/Fluticason-17-propionat behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

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

*Gute Asthmakontrolle; entspricht bis zu 2 Tagen mit einem Symptom-Score größer als 1 (Symptom-Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Tageszeitraum hinweg“), Anwendung von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) an bis zu 2 Tagen und bei bis zu 4 Ereignissen/Woche, kein morgentlicher expiratorischer Spitzenfluss von weniger als 80 % des Sollwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA), kein morgentlicher expiratorischer Spitzenfluss von weniger als 80 % des Sollwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

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-17-propionat über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch 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 Kortikosteroiden 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-17-propionat bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Kortikosteroidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

Zwei multizentrische 26-wöchige Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP im Vergleich zu FP allein zu vergleichen; die eine Studie mit erwachsenen und jugendlichen Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Studie bei Kindern im Alter von 4 Jahren bis 11 Jahren (VESTRI-Studie). In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Studienteilnehmer mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhauseinweisungen oder Asthma-Exazerbationen im Vorjahr. Das primäre Ziel jeder Studie war zu bestimmen, ob der Zusatz von LABA zur ICS-Therapie (Salmeterol-FP) im Vergleich zur ICS-Therapie allein (FP) nicht unterlegen war im Hinblick auf das Risiko von schweren asthmabedingten Ereignissen (asthmabedingte Krankenhauseinweisungen, endotracheale Intubation und Tod). Ein sekundäres Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von ICS/LABA (Salmeterol-FP) der ICS-Therapie allein (FP) in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbationen überlegen ist (definiert als Verschlechterung von Asthma, mit zusätzlichem Bedarf an systemischen Kortikoiden für mindestens 3 Tage oder einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus oder in der Notaufnahme wegen Asthma, das systemische Kortikosteroide erforderte).

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

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

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

Asthmabedingte Krankenhauseinweisung	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

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

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

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zeigten beide Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation für Salmeterol-FP im Vergleich zu FP, jedoch nur AUSTRI erfüllte statistische Signifikanz:

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

Fluticason-17-propionathaltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft

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

In der Asthma-Kohorte von 5.362 Schwangerschaften unter ICS-Behandlung im ersten Schwangerschaftstrimester wurden 131 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert; 1.612 (30 %) Schwangere waren mit FP oder Salmeterol-FP behandelt worden, von denen 42 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert wurden. Die angepasste *Odds Ratio* für schwere angeborene Fehlbildungen, die nach einem Jahr diagnostiziert wurden, war 1,1 (95 % KI: 0,5 – 2,3) für FP-exponierte vs. nicht-FP-, ICS-exponierte Schwangere mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 % KI: 0,7 – 2,0) für Schwangere mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimester mit FP allein gegenüber Salmeterol-FP identifiziert. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen über den gesamten Schweregrad von Asthma reichte von 2,0 bis 2,9 bezogen auf 100 FP-exponierte Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer Studie von 15.840 Schwangerschaften ohne Asthma-Therapien in der *General Practice Research Database* (2,8 Ereignisse schwerer angeborener Fehlbildungen pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Salmeterol

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die mit den verfügbaren Messmethoden technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticason-17-propionat

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

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

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

Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 91 %.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Kortikosteroide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. In Tierstudien mit Salmeterol zeigte sich embryofötale Toxizität nur bei hoher Exposition. Bei Ratten wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die mit bekannten Kortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, eine erhöhte Häufigkeit von Transpositionen der Nabelarterien (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 großen Anzahl von Tierspezies, die über Zeiträume

von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxischen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Schutzkappe unter festem Druck zurück auf das Mundstück setzen bis sie in ihrer Position einrastet

Das Behältnis enthält eine Druckgasinhalation, Suspension.

Nicht über 25 ° C lagern. Nicht Temperaturen über 50 ° C aussetzen.

Das Behältnis nicht durchstechen.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältnissen kann sich die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel verringern, wenn das Behältnis kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Druckbehältnis mit einem geeigneten Dosierventil und einem Polypropylen-Mundstück mit Schutzkappe und Dosisanzeige.

Jedes Behältnis enthält 120 Dosen.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1,2 (Paket gebündelt 2x1), 3 (Paket gebündelt 3x1) Behältern.

Klinikpackungen mit 10 (Paket gebündelt 10x1) Behältern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60
Box-19, 2018 Antwerpen
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

89763.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung Zulassung: 30.04.2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

01.03.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig