

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 25 Mikrogramm/ 50 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 25 Mikrogramm/ 125 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 25 Mikrogramm/ 250 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder einzelne Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (abgegeben aus dem Mundstück) von 23 Mikrogramm Salmeterol und 46 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Jeder einzelne Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 125 Mikrogramm Fluticasonpropiona. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (abgegeben aus dem Mundrohr) von 23 Mikrogramm Salmeterol und 115 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Jeder einzelne Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropiona. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (abgegeben aus dem Mundrohr) von 23 Mikrogramm Salmeterol und 230 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension.

Das Behältnis enthält eine weiße homogene Suspension.

Die Behältnisse befinden sich in einem Kunststoffgehäuse mit einer Zerstäubungsdüse, die mit einer lilafarbenen Schutzkappe versehen ist.

Druckgasinhalation, Suspension.

Das Behältnis enthält eine weiße homogene Suspension.

Die Behältnisse befinden sich in einem Kunststoffgehäuse mit einer Zerstäubungsdüse, die mit einer purpurfarbenen Schutzkappe versehen ist.

Druckgasinhalation, Suspension.

Das Behältnis enthält eine weiße homogene Suspension.

Die Behältnisse befinden sich in einem Kunststoffgehäuse mit einer Zerstäubungsdüse, die mit einer violetten Schutzkappe versehen ist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem  $\beta_2$ -Agonisten und inhalativen Kortikoiden in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind  
oder
- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie langwirksamen  $\beta_2$ -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, das Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke des Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva, 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, ein Kortikoid allein zu inhalieren.** Patienten, die einen langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva heruntertitriert 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 sollte die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält. Hinweis: Die Stärke Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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  $\beta_2$ - 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.

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 125 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 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 essentiell ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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.

Wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt sind, zeigt 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 Zentiva ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 25 Mikrogramm /50 Mikrogramm ist nicht angemessen 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 Zentiva, ist 100 Mikrogramm 2-mal täglich.

Für die Anwendung der Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

Bei Patienten, die Schwierigkeiten bei der Koordination von Sprühstößen und Atmung haben oder haben könnten (z. B. Kinder unter 12 Jahren), empfiehlt sich die Verwendung einer AeroChamber Plus Inhalierhilfe zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva. Nur die AeroChamber Plus Inhalierhilfe sollte mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva angewendet werden.

Andere Inhalierhilfen sollten nicht mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva verwendet werden, und die Patienten sollten nicht von einer Inhalierhilfe zu einer anderen wechseln. Eine kürzlich abgeschlossene 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 den 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 Dosier-Aerosols und ihrer Inhalierhilfe ebenso wie in deren Funktionsweise eingewiesen werden, um die optimale Aufnahme der inhalierten Wirkstoffe in die Lunge zu gewährleisten.

**Patienten sollten an der Benutzung des gleichen Inhalierhilfentyps festhalten, denn das Wechseln zwischen verschiedenen Typen von Inhalierhilfen kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4).**

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

#### Spezielle Patientengruppen

Es ist nicht erforderlich, die Dosierung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion speziell anzupassen. Für die Anwendung der Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

#### Hinweise für die Anwendung

Patienten sollen zu einer ordnungsgemäßen Anwendung ihres Dosier-Aerosols angeleitet werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation sollte der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Das Dosier-Aerosol wurde für die Anwendung in der vertikalen Position entwickelt.

Test des Dosier-Aerosols:

Vor der ersten Anwendung des Inhalators sollten die Patienten den Inhalator auf seine korrekte Funktionsweise testen. Die Patienten sollten die Schutzkappe durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe vom Mundstück abziehen und den Inhalator zwischen Fingern und Daumen halten (Daumen unter dem Mundstück). Um sicherzustellen, dass der Inhalator funktioniert, sollte der Patient den Inhalator kräftig schütteln, das Mundstück von sich weghalten und fest auf das Behältnis drücken, um einen Sprühstoß in die Luft abzugeben. Diese Schritte sollten ein zweites Mal wiederholt werden, dabei den Inhalator schütteln, bevor ein zweiter Sprühstoß in die Luft abgegeben wird. Insgesamt sollten Sie zwei Sprühstöße in die Luft abgeben, bevor Sie den Inhalator anwenden.

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

#### Anwendung des Dosier-Aerosols:

1. Abziehen der Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe.
2. Überprüfung des Dosier-Aerosols einschließlich des Mundstücks, innen und außen, auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern.
3. Kräftiges Schütteln des Dosier-Aerosols, um sicher zu stellen, dass mögliche lose Fremdkörper entfernt werden, und die Inhaltsstoffe des Dosier-Aerosols gleichmäßig durchmischt sind.
4. Aufrechtes Halten des Dosier-Aerosols zwischen Fingern und Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück.

5. Patienten sollten 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 den Wirkstoffbehälter fest nach unten drücken, um die Suspension freizusetzen, während der Patient gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmet.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, sollte das Mundstück vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Wirkstoffbehälter genommen werden. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für die zweite Inhalation sollten die Patienten das Dosier-Aerosol weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3 bis 7 wiederholt werden.
9. Unmittelbar danach sollten die Patienten die Schutzkappe richtig herum zurück auf das Mundstück setzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundstück gedrückt wird. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

#### WICHTIGE INFORMATION

Die Patienten sollen die Schritte 5, 6 und 7 sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen so langsam wie möglich zu beginnen, unmittelbar bevor das Dosier-Aerosol angewendet wird. Patienten sollten für die ersten Male einen Spiegel zu Hilfe nehmen.

Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben vom Dosier-Aerosol oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollen sie noch einmal bei Schritt 3 anfangen.

Die Patienten sollten nach jeder Anwendung dieses Arzneimittels ihren Mund mit Wasser spülen und es ausspucken, und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann das Auftreten einer ösophagealen Candidiasis und Heiserkeit verhindern helfen.

*Reinigung (ebenfalls in der Packungsbeilage ausgeführt):*

Das Dosier-Aerosol sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

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

DER WIRKSTOFFBEHÄLTER DARF NICHT IN WASSER GELEGT WERDEN.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer 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 Zentiva sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen, oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert

Während der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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 Zentiva verschlimmern.

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

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

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

Die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva sollte 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 Zentiva bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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 Zentiva ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und 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), 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 Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung des Salmeterol/Fluticasonpropionat

Zentiva sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Es wurde über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer  $\beta_2$ -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen berichtet. 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, Angstzustände, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe den unteren Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren Information 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 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 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 Dosier-Aerosol die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden reduzieren. Die Umstellung von Patienten, die oral Kortikoide einnehmen, auf die Inhalationsbehandlung und ihre anschließende Betreuung erfordern eine sorgfältige Überwachung, da sich die durch eine langfristige systemische Kortikoidtherapie eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion nur allmählich normalisiert. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden, und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Diese Möglichkeit einer verbliebenen Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte in Notfall- und elektiven Situationen, die wahrscheinlich Stress erzeugen, immer bedacht werden, und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausmaß der beeinträchtigten Nebennierenfunktion ist vor elektiven Eingriffen der 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 COPD, die Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination mit dem Diskus/Accuhaler angewendet haben, vermehrt über Infektionen der unteren Atemwege berichtet (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren BodyMassIndex (< 25 kg/m<sup>2</sup>) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung (FEV<sub>1</sub> < 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 Zentiva überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva wurde bei COPD-Patienten nicht bewiesen. Daher ist Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva nicht für die Behandlung von COPD-Patienten indiziert.

Die gleichzeitige systemische Anwendung von Ketoconazol erhöht die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol in hohem Maße. Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von systemischen Wirkungen (z. B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

### Sehstörungen

**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 systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.**

### Kinder und Jugendliche

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

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen 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.**

Die Anwendung des Arzneimittels Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

$\beta$ -Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder entgegen wirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven  $\beta$ -Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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. Es wurde über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression 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 cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen, wobei in diesem Fall die 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) zeigte bei 15 Probanden über 7 Tage einen deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache  $C_{max}$  und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z. B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen wurden im Hinblick auf den Blutdruck, den 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 sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko kann sich möglicherweise mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ergeben.

#### Moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### 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 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 Beta 2-Adrenorezeptoragonisten und Glukokortikosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Behandlung von schwangeren Frauen sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Asthmakontrolle aufrecht zu erhalten.

### 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 Ratten übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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/Fluticasonpropionat Zentiva hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum Pneumonie Bronchitis Ösophageale Candidose	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Häufig <sup>1,3</sup> Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem) Atembeschwerden (Dyspnoe) Atembeschwerden (Bronchospasmus) Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Gelegentlich  Selten Gelegentlich Selten Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten <sup>4</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig <sup>3</sup> Gelegentlich <sup>4</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände Schlafstörungen	Gelegentlich Gelegentlich

	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Selten  Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig <sup>1</sup> Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten <sup>4</sup> Nicht bekannt <sup>4</sup>

Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie). Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten  Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Irritation der Rachenschleimhaut Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmus	Sehr häufig <sup>2,3</sup> Häufig Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Selten <sup>4</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig <sup>1,3</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgien Myalgien	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Häufig Häufig

- <sup>1</sup> unter Placebo häufig berichtet
- <sup>2</sup> unter Placebo sehr häufig berichtet
- <sup>3</sup> in einer COPD Studie über 3 Jahre berichtet
- <sup>4</sup> siehe Abschnitt 4.4

#### Erläuterung zu bestimmten Nebenwirkungen

Es ist über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer  $\beta_2$ -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und 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 Zentiva 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 und, selten, im Bereich des

Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis im Mund- und Rachenraum kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Dosier-Aerosols der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis im Mund- und Rachenraum empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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 Zentiva aufgrund einer Überdosierung des  $\beta$ -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.

**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 inhaliertem 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 den Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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, ausschließlich Anticholinergika.

ATC Code:

R03AK06

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

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

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

#### *Salmeterol:*

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden)  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

#### *Fluticasonpropionat:*

Das Kortikoid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine entzündungshemmende 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/Fluticasonpropionat Zentiva 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/Fluticasonpropionat Zentiva mit dem inhalativen Kortikoid Fluticasonpropionat allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar 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/Fluticasonpropionat Zentiva mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein, und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht. \*Gute Asthmakontrolle wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva 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/Fluticasonpropionat Zentiva behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten betrug die

Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen Asthmakontrolle bei den mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

<b>Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten</b>				
<b>Behandlung vor Studienbeginn</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>Gute Kontrolle</b>	<b>Vollständige Kontrolle</b>	<b>Gute Kontrolle</b>	<b>Vollständige Kontrolle</b>
<b>Keine ICS</b> (kurzwirksame $\beta_2$ - Agonisten allein)	78%	50%	70%	40%
<b>Niedrig dosierte ICS</b> ( $\leq$ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75%	44%	60%	28%
<b>Mittlere Dosis ICS</b> ( $>$ 500 bis 1.000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62%	29%	47%	16%
<b>Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen</b>	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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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.

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 essentiell 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/Fluticasonpropionat Diskus über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Diskus für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch  $\beta$ - Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] versus 0; Palpitationen: 6 [3 %] versus 1 [ $<$  1 %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] versus 1 [ $<$  1 %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen 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  $\beta$ -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva bei erwachsenen Patienten, die eine

zusätzliche kurzfristige (bis z 14-tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

## **Asthma**

### Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Das Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US Studie, welche die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo – zusätzlich zur üblichen Asthmatherapie - bei erwachsenen und jugendlichen Personen evaluierte. Obwohl beim primären Endpunkt die zusammengefasste Anzahl an atemwegsbezogenen Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Erfahrungen keine signifikanten Unterschiede ergab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg der atemwegsbezogenen Todesfälle bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle von 13.176 mit Salmeterol behandelten Patienten im Vergleich zu 3 Todesfällen von 13.179 Patienten auf Placebo). Die Studie war nicht dafür konzipiert, den Einfluss der Anwendung von gleichzeitig inhalierten Kortikosteroiden zu evaluieren, und nur 47% der Probanden berichteten über die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zu Beginn der Studie

### Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP verglichen mit FP allein bei Asthma bronchiale

Es wurden zwei multizentrische Studien über 26 Wochen durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP versus FP alleine zu vergleichen, eine Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen (AUSTRI Studie), die andere bei Kindern im Alter von 4-11 Jahren (VESTRI Studie). In beiden Studien hatten die aufgenommenen Patienten mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einem daraus resultierenden Krankenhausaufenthalt oder Asthma-Exazerbation im letzten Jahr. Das primäre Ziel der beiden Studien war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen  $\beta_2$ - Agonisten (LABA) zur ICS Therapie (Salmeterol/FP) der ICS Therapie (nur FP) alleine im Vergleich unterlegen war in Bezug auf das Risiko von ernsthaften Asthma-bedingten Vorfällen (Asthma- bedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, Tod). Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol/FP) der alleinigen ICS Therapie (FP) überlegen war in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbation (definiert als Verschlechterung von Asthma, die den Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage nötig macht, oder ein Krankenhausaufenthalt bzw. das Aufsuchen einer Notfallambulanz wegen Asthma, wobei systemische Kortikosteroide benötigt wurden).

In Summe wurden 11.679 bzw. 6.208 Patienten randomisiert und erhielten eine Therapie im Rahmen der AUSTRI bzw. VESTRI Studie. Bezüglich dem primären Sicherheitsendpunkt wurde bei beiden Studien keine Unterlegenheit beobachtet (siehe nachfolgende Tabelle).

**Schwerwiegende Asthma-bedingte Vorfälle in der 26-wöchigen AUSTRI bzw. VESTRI Studie**

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP alleine (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP alleine (n = 3,101)
Zusammengefasster Endpunkt (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol/FP vs. FP Hazard Ratio (95% KI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

<sup>a</sup> Wenn der resultierende obere 95% KI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

<sup>b</sup> Wenn der resultierende obere 95% KI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

Bezüglich des sekundären Wirksamkeitsendpunktes wurde in beiden Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation bei Salmeterol/FP verglichen mit FP alleine beobachtet, statistische Signifikanz wurde jedoch nur in der AUSTRI Studie erreicht.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP alleine (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP alleine (n = 3,101)
Anzahl der Patienten mit Asthma-Exazerbation	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol/FP vs. FP Hazard Ratio (95% KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

**Kinder und Jugendliche**

In der Studie SAM101667 bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma ist die Kombination von Salmeterol/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 Diskus (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zweimal täglich) mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosier-Aerosol (25/50 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich) über eine 12-wöchige Behandlungsphase verglichen. Die adjustierten mittleren Veränderungen vom Ausgangswert des expiratorischen Spitzenflusses am Morgen waren über die Wochen 1 bis 12 37,7 l/min in der Diskus-Gruppe und 38,6 l/min in der Dosier-Aerosol-Gruppe. Verbesserungen hinsichtlich der Tage ohne Bedarfsmedikation und Symptome konnten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden.

#### Fluticason-17-propionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

Es wurde eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der elektronische Patientenakten aus Großbritannien herangezogen wurden, um das Risiko von MCMs nach Exposition von inhaliertem FP alleine als auch Salmeterol/FP im Vergleich zu nicht FP-haltigen ICS im ersten Trimester zu evaluieren. Es wurde kein Placebo als Vergleich in der Studie angewendet.

In der Asthmagruppe mit 5362 ICS Expositionen im ersten Trimester der Schwangerschaft wurden 131 MCMs gefunden; bei 1612 (30 %) FP oder Salmeterol/FP exponierten wurden 42 MCMs diagnostiziert. Die adjustierte Odds Ratio für MCMs, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurde, war 1,1 (95% KI: 0,5-2,3) für FP exponierte versus nicht-FP ICS exponierte Frauen mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95% KI: 0,7-2,0) für Frauen mit fortgeschrittenem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für MCMs nach Exposition von FP vs. Salmeterol/FP im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM quer durch alle Asthma-Schweregrade reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 FP-exponierten Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit Ergebnissen einer Studie aus der General Practice Research Database mit 15.840 Schwangerschaften, die unabhängig von Asthma therapiert wurden (2,8 MCM Fälle pro 100 Schwangerschaften).

## **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 % 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 % 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 %.

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 % wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glucokortikoide 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 Salmeterolxinafoat haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofetale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterolxinafoat und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die mit bekannten Glucokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der

Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt.

Weder Salmeteroxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte an einem breiten Spektrum 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**

Treibmittel: Norfluran (HFA 134a).

### **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 Druckgasinhalation. Vor Temperaturen über 50°C und direkter Sonnenbestrahlung schützen. Den Behälter nicht durchbohren oder verbrennen, auch wenn er leer ist.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Suspension befindet sich in einem Druckbehältnis aus einer Aluminiumlegierung, das mit einem Dosierventil verschlossen ist. Das Behältnis befindet sich in einem Kunststoffgehäuse mit einer Zerstäubungsdüse, die mit einer Schutzkappe versehen ist. Ein Druckbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.

Jede Packung enthält 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen pro Inhalator oder 3 Inhalatoren mit 120 Sprühstößen pro Inhalator.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

**Zentiva Pharma GmbH**

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

2201476.00.00

2201477.00.00

2201478.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

02.07.2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig