FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm
Jede einmalige Inhalation liefert eine abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) von 47 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 92 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede abgegebene Dosis enthält ungefähr 13 Milligramm Lactose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Inhalationsgerät aus Plastik, das einen Folienstreifen mit 60 regelmäßig angeordneten Blisterpackungen beinhaltet. Jeder Blister enthält eine vordosierte Dosis von weißem bis beigefarbenem Inhalationspulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.

Asthma bronchiale

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster wird angewendet für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei denen die Anwendung von langwirksamen β_2-Agonisten und inhalativem Kortikosteroid in Kombination angezeigt ist:

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

oder

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

Hinweis: Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster in der Stärke 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale nicht angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es für den bestmöglichen Behandlungserfolg erforderlich ist, Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Die Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, sodass die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. Die Dosis ist auf den Patienten individuell abzustimmen und auf die niedrigste Dosis zu titrieren, mit der eine effektive Symptomkontrolle aufrecht erhalten wird. **Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, zu prüfen, ob ein inhalatives Kortikosteroid allein ausreichend ist.** Patienten, die einen langwirksamen β_2-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster-titriert werden, wenn damit im Ermessen des Arztes eine adäquate Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Im Falle der Umstellung auf eine einmal tägliche Dosierung sollten die Patienten, die in der Anamnese nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Anamnese überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte diejenige Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster verordnet werden, welche die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticason-17-propionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma bronchiale

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

- 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit persistierendem 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 ein kurzzeitiger Behandlungsversuch mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster in Form einer initialen Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Initialdosierung 2-mal täglich eine Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und abgewogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikosteroid allein reduziert werden kann. Eine regelmäßige Beurteilung der Patienten bei einer Reduzierung der Behandlung ist wichtig.

Bei Patienten, bei denen ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt waren, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticason-17-propionat allein als initiale Erhaltungstherapie. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Arzneimittelstärke von 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale nicht geeignet; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung des inhalativen Kortikosteroids festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Spezielle Patientengruppen

Es ist nicht erforderlich, die Dosierung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzupassen.

Für die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Erforderliche Anleitung des Patienten
Um eine wirksamen Behandlung zu erreichen, muss Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster ordnungsgemäß angewendet werden. Alle Patienten sind anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die Anwendungshinweise gemäß der Packungsbeilage zu befolgen. Der jeweilige verordnende Arzt oder das medizinische Personal muss alle Patienten im Umgang mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster schulen, vor allem dann, wenn die Patienten diesen Inhalator das erste Mal anwenden. Damit soll sichergestellt werden, dass sie wissen, wie der Inhalator ordnungsgemäß anzuwenden ist.

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster erfolgt in drei einfachen Schritten, die nachfolgend aufgeführt werden:

1. Zum Öffnen des Geräts den roten Sicherheitsverschluss drücken, und zum Laden einer Dosis die rosafarbene (für 50 Mikrogramm /100 Mikrogramm) Abdeckung des Mundstücks zur Seite schieben, bis ein „Klicken“ zu hören ist.
2. Der Patient muss zuerst ausatmen. Das Mundstück wird dann an den Mund gesetzt, sodass die Lippen es umschließen können. Die Dosis kann dann durch gleichmäßiges und tiefes Einatmen durch den Inhalator inhaliert werden. Anschließend sollte der Patient den Inhalator vom Mund absetzen und den Atem entweder 10 Sekunden lang oder solange es sich angenehm anfühlt anhalten.
3. Der Patient ist dann anzuweisen langsam auszuatmen und die Abdeckung wieder zu schließen, bis ein „Klicken“ zu hören ist.

Den Patienten sollte zudem geraten werden, im Anschluss an das Inhalieren den Mund mit Wasser zu spülen und dieses wieder auszuspucken und/oder die Zähne zu putzen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Krankheitsverschlechterung

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster darf nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Die Patienten dürfen während einer Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung ihres Asthmas nicht auf Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster eingestellt werden.

Während der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster können schwere Asthma-bezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Behandlungsbeginn mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster verschlechtern.

Eine gesteigerte Notwendigkeit für die Anwendung von Relievern/Bedarfsmedikation (kurzwirksamen Bronchodilatatoren) oder ein verlangsamtes Ansprechen auf die Reliever/Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

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

Wenn eine Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster-Dosis in Erwägung gezogen werden. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Es ist die geringste wirksame Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Beendigung der Therapie

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden.
Vorsicht bei bestimmten Erkrankungen

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster bei Patienten mit offener oder

geschlossener Lungentuberkulose sowie bei Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen des Respirationstrakts mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, unverzüglich eingeleitet werden.

Kardiovaskuläre Effekte

In seltenen Fällen kann Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster Herzrhythmusstörungen z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, sowie eine leichte vorübergehende Senkung der Serum-Kaliumwerte bei hohen therapeutischen Dosen verursachen. Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unbehandelter Hypokaliämie oder Patienten, die für geringe Serum-Kaliumwerte anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Hyperglykämie

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

Paradoxe Bronchospasmen

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Paradoxe Bronchospasmen sprechen auf die Behandlung mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator an und sollten unverzüglich behandelt werden. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster sollte dann sofort abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

β_2-Adrenozeptor-Agonisten

Es wurde über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen berichtet. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung ab.

Sonstige Bestandteile

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster enthält ungefähr 13 Milligramm Lactose (als Monohydrat), je abgegebener Dosis. Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Menschen mit Lactoseintoleranz. .

Systemische Kortikosteroid-Effekte

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid 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 Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe Sektion: „Kinder und Jugendliche“ für Informationen über systemische Effekte inhalativer Kortikosteroide bei Kindern und Jugendlichen).

Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu untersuchen und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

Nebennierenfunktion

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und zu einer akuten adrenalen Krise führen. In sehr seltenen Fällen wurde von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise auch bei Dosen von Fluticason-17-propionat zwischen 500 Mikrogramm und weniger als 1.000 Mikrogramm berichtet. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenkrise auslösen könnten, sind Traumata, Operationen, Infektionen oder eine schnelle Reduzierung der Dosierung. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Die Vorteile einer Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollen den Bedarf an oralen Kortikosteroiden vermindern, allerdings können Patienten, die von oralen Kortikosteroiden umgestellt werden, für einen beträchtlichen Zeitraum der Gefahr einer eingeschränkten adrenalen Reserve ausgesetzt bleiben. Daher sollten diese Patienten unbedingt mit besonderer Sorgfalt behandelt und die Nebennierenfunktion sollte regelmäßig überwacht werden. Patienten, die zur Notfallbehandlung vorher hohe Dosierungen systemischer Kortikosteroide erhielten, sind ebenfalls gefährdet. Die Möglichkeit einer verbleibenden Schädigung sollte bei Notfällen oder auch elektiven Situationen, die Stress verursachen könnten, unbedingt immer in Betracht gezogen eine entsprechende Kortikosteroidbehandlung erwogen werden. Das Ausmaß der Nebennierenfunktionseinschränkung könnte es erforderlich machen, vor bestimmten Eingriffen einen Facharzt zu konsultieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei der Kombination von Fluticason-17-propionat mit anderen potenten CYP3A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von systemischem Ketoconazol erhöht signifikant die systemische Exposition von Salmeterol. Dies kann zu erhöhtem Auftreten systemischer Effekte führen (z. B. Verlängerung des QTc Intervalls und Palpitationen). Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Hemmern sollte deshalb vermieden werden, es sei denn der Nutzen überwiegt das potentiell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Behandlung mit Salmeterol (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B.

zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Jugendlichen unter 16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat einnehmen (normalerweise > 1.000 Mikrogramm/Tag) könnte ein besonderes Risiko bestehen. Besonders bei hohen Dosen über längere Zeiträume kann es zu systemischen Auswirkungen kommen. Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild adrenale Suppression, akuter Ausfall des Nebennierenrindenhormons und Wachstumsverzögerung bei Jugendlichen ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression. Eine Überweisung des Jugendlichen an einen pädiatrischen Lungenfacharzt sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Jugendlichen unter Langzeitbehandlung mit inhalierten Kortikosteroiden werden regelmäßige Kontrollen des Längenwachstums empfohlen. **Die inhalierte Kortikosteroiddosis sollte auf die niedrigste, zur Kontrolle von Asthma gerade noch wirksame Dosis reduziert werden.**

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β-adrenerge Blocker können die Wirksamkeit von Salmeterol abschwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung von sowohl nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine Therapie mit β_2 Agonisten kann zu potentiell schwerwiegender Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist geboten bei akutem schwerem Asthma, da dieser Effekt durch eine begleitende Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen β-adrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell 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 relevante Arzneimittel Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden mit intranasalem Fluticason-17-propionat erhöhte Ritonavir (ein hochpotenter Cytochrom-CYP3A4-Hemmer) 100 mg zweimal täglich die Plasmakonzentrationen von Fluticason-17-propionat um das mehrere Hundertfache, was zu deutlich reduzierten Kortisolkonzentrationen im Serum führte.

Für die inhalative Anwendung von Fluticason-17-propionat liegen über diese Interaktion keine Informationen vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat zu erwarten. Es wurde über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte der etwas weniger starke CYP3A-Hemmer Ketoconazol die Fluticason-17-propionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, verglichen mit Fluticason-17-propionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, wie z. B. Itraconazol, Cobicistat-haltigen Produkten, und moderaten CYP3A-Hemmern wie z. B. Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticason-17-propionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Kombinationen sollten vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potentiell erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten hinsichtlich systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Starke CYP3A4-Hemmer
Bei 15 gesunden Probanden ergab die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (400 mg oral, einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhaliert, zweimal täglich) über 7 Tage eine signifikant erhöhte Plasmaexposition von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC).
Dies kann, verglichen mit einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol alleine (siehe Abschnitt 4.4), zu einem erhöhten Auftreten anderer systemischer Nebenwirkungen der Salmeterolbehandlung führen (z. B. Verlängerung des QTc Intervalls und Palpitationen).

Es konnten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglucose oder Kaliumblutwerte beobachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol erhöhte weder die Eliminationshalbwertszeit von Salmeterol noch die Akkumulation von Salmeterol bei wiederholten Gaben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol sollte vermieden werden, außer wenn die Vorteile gegenüber dem potentiell erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Salmeterol überwiegen. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko mit anderen starken CYP3A4-Hemmern ist wahrscheinlich (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir).

Moderate CYP3A4-Hemmer
Bei 15 gesunden Probanden ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhaliert, zweimal täglich) über 6 Tage eine kleine, aber statistisch nicht signifikant erhöhte Salmeterolexposition (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Humandaten. Jedoch zeigten Tierstudien keine Wirkungen von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Salmeterol und Fluticason-17-propionat hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach Gabe von β_2-Adrenorezeptor-Agonisten und Glukokortikosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis an Fluticason-17-propionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Asthmakontrolle zu gewährleisten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticason-17-propionat bzw. deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

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

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder 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 Airmaster 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 Airmaster hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster Salmeterol und Fluticason-17-propionat enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten sind aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei die Inzidenz in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Candidose des Ösophagus	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	
	Hautallergie	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Atemwegssymptome (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Atemwegssymptome (Bronchospasmus)	Selten
	Anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochenmineraldichte	Selten[2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Gelegentlich
	Schlafstörung	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig[1]
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten[2]
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt[2]
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Herzrhythmusstörung (einschließlich Tachykardie supraventrikulär und Extrasystolen)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina Pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten[2]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

[1] unter Placebo häufig berichtet
[2] 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 ab.

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen können paradoxe Bronchospasmen mit einem unmittelbaren Anstieg von pfeifendem Atmen (Giemen) und Kurzatmigkeit nach der Anwendung einhergehen. Paradoxe Bronchospasmen müssen sprechen auf die Behandlung mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator an und sollten unverzüglich behandelt werden. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster sollte sofort abgebrochen werden, der Patient sollte untersucht und gegebenenfalls eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticason-17-propionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum sowie in seltenen Fällen in der Speiseröhre auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis des Mund-und Rachenraums empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzerkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angstzustände, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Salmeterol

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindelgefühl, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster 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 daher sollte der Plasmakaliumspiegel überwacht werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Fluticason-17-propionat

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 wiederhergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticason-17-propionat: Die adrenale Reserve muss überwacht werden und die Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid kann notwendig sein. Nach erfolgter Stabilisierung sollte die Behandlung mit der empfohlenen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids fortgesetzt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression**.**

In den Fällen einer sowohl akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticason-17-propionat sollte die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster enthält Salmeterol und Fluticason-17-propionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben. Die jeweiligen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:
Salmeterol ist ein selektiver, lang wirkender (12 Stunden) β_2-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exostelle 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 glucokortikosteroid-antiinflammatorische Wirkung in der Lunge. Hieraus resultierten eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In den nachfolgend beschriebenen Studien (GOAL und SMART) wurde(n) die gleiche Fixdosiskombination(en) aus Salmeterolxinafoat und Fluticason-17-propionat angewendet, wobei ein bereits zugelassenes Produkt untersucht wurde. In den beschriebenen Studien wurde kein Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster angewendet.

Salmeterol/Fluticason-17-propionat - klinische Asthmastudien
Eine 12-monatige Studie („*Gaining Optimal Asthma ControL*“, GOAL) an 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason-17-propionat mit dem inhalativen Kortikosteroid (Fluticason-17-propionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmamanagements 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 (ICS) allein, und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikosteroiddosis erreicht.

**Gute Asthmakontrolle* wurde mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat schneller als mit ICS allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten 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 Asthmatiker betrug die Behandlungszeit bis zur guten Asthmakontrolle über eine Woche bei den mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienergebnisse zeigten Folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	**Salmeterol/Fluticason-17-propionat**		**Fluticason-17-propionat**	
	Gute Kontrolle	**Vollständige Kontrolle**	**Gute Kontrolle**	**Vollständige Kontrolle**
Keine ICS (kurzwirksame Beta2-Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS (≤ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (> 500-1.000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS /Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

*Gute Asthmakontrolle; weniger als oder genau zwei Tage mit Symptom Score größer als 1 (Symptom score 1 wird definiert als „Symptome für einen kurzen Zeitraum im Laufe des Tages"), Gebrauch von kurzwirksamen β_2-Agonisten an weniger oder genau zwei Tagen und weniger als oder genau viermal pro Woche, größer als oder genau 80 % des prognostizierten mittleren morgendlichen PEF Wertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.
**Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2-Agonisten, größer als oder genau 80 % des prognostizierten mittleren morgendlichen PEF Wertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Salmeterol/Fluticason-17-propionat 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm bei 2-mal täglicher Inhalation als initiale Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma bronchiale in Betracht gezogen werden kann, wenn eine schnelle Asthmakontrolle als essentiell erachtet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 318 Patienten ab 18 Jahren mit persistierendem Asthma untersuchte die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Inhalationen zweimal täglich (doppelte Dosis) Salmeterol/Fluticason-17-propionat über zwei Wochen. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen jeder Stärke von Salmeterol/Fluticason-17-propionat über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen zu einem geringen Ansteigen der β-Agonist-bezogenen Nebenwirkungen führte (Tremor; 1 Patient [1 %] *versus* 0, Palpitationen; 6 [3 %] *versus* 1 [< 1 %], Muskelkrämpfe; 6 [3 %] *versus* 1 [< 1 %]) und einer ähnlichen Inzidenz von mit inhalativen Kortikosteroiden in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen (z. B. orale Candidiasis; 6 [6 %] *versus* 16 [8 %], Heiserkeit; 2 [2 %] *versus* 4 [2 %]) verglichen mit einer Inhalation zweimal täglich. Der geringe Anstieg der β-Agonist-bezogenen Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn der Arzt daran denkt, die Salmeterol/Fluticason-17-propionat-Dosis bei erwachsenen Patienten, die kurzfristig (bis zu 14 Tage) eine zusätzliche Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden benötigen, zu verdoppeln.

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 Verwendung 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/Fluticason-17-propionat verglichen mit Fluticason-17-propionat bei Asthma bronchiale

Es wurden zwei multizentrische Studien über 26 Wochen durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason-17-propionat *versus* Fluticason-17-propionat 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 Asthmaexazerbation im letzten Jahr. Das Hauptziel jeder Studie war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen β_2-Agonisten (LABA) zur ICS Therapie (Salmeterol/Fluticason-17-propionat) der ICS Therapie (nur Fluticason-17-propionat) alleine im Vergleich in Bezug auf das Risiko von schwerer asthmabedingten Ereignisse (asthmabedingte Krankenhausaufenthalte, endotracheale Intubation und Tod) nicht unterlegen war. Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol/Fluticason-17-propionat) der alleinigen ICS Therapie (Fluticason-17-propionat) überlegen war in Bezug auf schwere Asthmaexazerbation (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 aufgrund von 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/Fluticason-17-propionat (n = 5.834)	Fluticason-17-propionat alleine (n = 5.845)	Salmeterol/Fluticason-17-propionat (n = 3.107)	Fluticason-17-propionat alleine (n = 3.101)
Zusammengefasster Endpunkt (Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

Salmeterol/Fluticason-17-propionat *versus* Fluticason-17-propionat Hazard Ratio (95 % CI)	1,029 (0,638 - 1,662)[a]		1,285 (0,726 - 2,272)[b]	
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

[a] Wenn der resultierende obere 95 % CI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.
[b] Wenn der resultierende obere 95 % CI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

Bezüglich dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt wurde in beiden Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma Exazerbation bei Salmeterol/Fluticason-17-propionat verglichen mit Fluticason-17-propionat alleine beobachtet, statistische Signifikanz wurde jedoch nur in der AUSTRI Studie erreicht.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/Fluticason-17-propionat (n = 5.834)	Fluticason-17-propionat alleine (n = 5.845)	Salmeterol/Fluticason-17-propionat (n = 3.107)	Fluticason-17-propionat alleine (n = 3.101)
Anzahl der Patienten mit Asthmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol/Fluticason-17-propionat *versus* Fluticason-17-propionat Hazard Ratio (95 % CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster ist nicht zur Anwendung bei Kindern im Alter unter 12 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Die nachfolgend beschriebenen Studien wurden mit einem bereits zugelassenen Produkt durchgeführt; die beschriebenen Studien wurden nicht mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster durchgeführt.

In Studie SAM101667 mit 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma zeigte sich die Kombination von Salmeterol/Fluticason-17-propionat in Bezug auf Symptomkontrolle und Lungenfunktion gleichermaßen wirksam wie eine Verdoppelung der Dosis von Fluticason-17-propionat. Diese Studie war nicht zur Untersuchung der Auswirkung auf Exazerbationen konzipiert

In einer 12 Wochen dauernden Studie mit 4- bis 11-jährigen Kindern [n = 257], denen zweimal täglich entweder Salmeterol/Fluticason-17-propionat 50/100 oder Salmeterol 50 Mikrogramm und Fluticason-17-propionat 100 Mikrogramm verabreicht wurde, zeigte sich in beiden Patientengruppen eine 14 %ige Steigerung des maximalen expiratorischen Spitzenflusses sowie Verbesserungen im Symptomenscore und im Gebrauch von Salbutamol für Notfälle. Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es gab keine Unterschiede in den Sicherheitsparametern zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In einer 12 Wochen dauernden randomisierten Studie im Parallelgruppendesign mit 4- bis 11-jährigen Kindern [n = 203] mit persistierendem Asthma, die trotz inhalativem Kortison symptomatisch waren, war Sicherheit das primäre Ziel. Die Kinder erhielten zweimal täglich entweder Salmeterol/Fluticason-17-propionat (50/100 Mikrogramm) oder nur Fluticason-17-propionat (100 Mikrogramm). Zwei Kinder, die Salmeterol/Fluticason-17-propionat einnahmen und 5 Kinder, die Fluticason-17-propionat einnahmen, schieden aus der Studie aus, da sich das Asthma verschlechterte. Nach 12 Wochen hatten keine der Kinder in beiden Behandlungsarmen eine ungewöhnlich niedrige 24 Stunden-Urin-Kortisol-Ausscheidung. Es gab keine weiteren Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen den Behandlungsarmen.

Fluticason-17-propionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft
Eine beobachtende retrospektive epidemiologische Kohortenstudie, die elektronische Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich auswertete, wurde durchgeführt, um das Risiko von MCMs nach Exposition von inhaliertem Fluticason-17-propionat alleine als auch Salmeterol/Fluticason-17-propionat im Vergleich zu nicht Fluticason-17-propionat-haltigen ICS im ersten Trimester zu evaluieren. Es wurde kein Placebo als Vergleich in der Studie angewendet.

In der Asthmakohorte mit 5.362 ICS Expositionen im ersten Trimester der Schwangerschaft wurden 131 MCMs gefunden; bei 1.612 (30 %) Fluticason-17-propionat oder Salmeterol/Fluticason-17-propionat exponierten wurden 42 MCMs diagnostiziert. Die adjustierte Odds Ratio für MCMs, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurde, war 1,1 (95 % CI: 0,5-2,3) für Fluticason-17-propionat exponierte versus nicht-Fluticason-17-propionat ICS exponierte Frauen mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 % CI: 0,7-2,0) für Frauen mit fortgeschrittenem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für MCMs nach Exposition von Fluticason-17-propionat *versus* Salmeterol/Fluticason-17-propionat im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM quer durch alle Asthma Schweregrade reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 Fluticason-17-propionat-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

Bei der Beurteilung der Pharmakokinetik kann 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 gesunden 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.

Resorption

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.

Verteilung

Fluticason-17-propionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasma-*Clearance* (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 %.

Biotransformation

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

Elimination

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.

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster ist nicht zur Anwendung bei Kindern im Alter unter 12 Jahren indiziert. Die nachfolgend beschriebenen Studien wurden mit einem bereits zugelassenes Produkt durchgeführt; die beschriebenen Studien wurden nicht mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster durchgeführt.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, die Daten von 9 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Inhalationsgeräten (Trockenpulverinhalator, Druckgasinhalator) verwendete, und die 350 Patienten mit Asthma im Alter von 4 bis 77 Jahren (174 Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren) inkludierte, wurde eine höhere systemische Exposition gegenüber Fluticason-17-propionat infolge der Behandlung mit dem Salmeterol/Fluticason-Trockenpulverinhalator 50/100 im Vergleich mit dem Fluticason-17-propionat-Trockenpulverinhalator 100 festgestellt.

Geometrischer Mittelwert [90 % CI] für den Vergleich Salmeterol/Flutikasonpropionat-*versus* Flutikasonpropionat-Trockenpulverinhalator bei Populationen von Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen

Behandlung (Test	***Population***	***AUC***	***C_{max}***
Salmeterol/ Fluticason-17-propionat-Trockenpulverinhalator 50/100 Fluticason-17-propionat-Trockenpulverinhalator 100	*Kinder (4–11 Jahre)*	*1,20 [1,06 – 1,37]*	*1,25 [1,11 – 1,41]*
Salmeterol/ Fluticason-17-propionat-Trockenpulverinhalator 50/100 Fluticason-17-propionat-Trockenpulverinhalator 100	*Jugendliche/ Erwachsene (≥ 12 Jahre)*	*1,52 [1,08 – 2,13]*	*1,52 [1,08 – 2,16]*

Die Wirkung einer Behandlung über einen Zeitraum von 21 Tagen mit einem Salmeterol/Fluticason-Inhalator 25/50 Mikrogramm (2 Inhalationen zweimal täglich mit oder ohne Inhalationshilfe) oder einem Salmeterol/Fluticason-Trockenpulverinhalator 50/100 Mikrogramm (1 Inhalation zweimal täglich) wurde bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma bronchiale beurteilt. Die systemische Exposition gegenüber Salmeterol war für den Salmeterol/Fluticason-Inhalator, Salmeterol/Fluticason-Inhalator mit Inhalationshilfe und Salmeterol/Fluticason-Trockenpulverinhalator vergleichbar (126 pg×h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg×h/ml [95 % CI: 54, 200], beziehungsweise 110 pg×h/ml [95 % CI: 55, 219]). Die systemische Exposition gegenüber Fluticason-17-propionat war für den Salmeterol/Fluticason-Inhalator mit Inhalationshilfe (107 pg×h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) und den Salmeterol/Fluticason-Trockenpulverinhalator vergleichbar (138 pg×h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), jedoch geringer für den Salmeterol/Fluticason-Inhalator (24 pg×h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]).

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 pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide Fehlbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität aufgezeigt. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die mit bekannten Glukokortikosteroid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt.

Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticason-17-propionat haben irgendein Potenzial für genetische Toxizität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver zur Inhalation ist in einer Blisterpackung aus einer Aluminium/OPA/PVC-Bodenfolie mit einer ablösbaren PETP-Film/Papier/PVC-Deckfolie enthalten. Die Blisterpackung ist in einem aus weißem Plastik gefertigten Inhalationsgerät enthalten, dieses ist mit einer rosafarbenen (50/100 Mikrogramm) verschiebbaren Abdeckung über dem Mundstück und einem roten Sicherheitsverschluss ausgestattet.

Der Inhalator ist verpackt in einem Beutel aus Dreischicht-Verbundfolie, die aus einem Polyester/ADH/Aluminium/ADH/Polyethylen-Film besteht.

Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten:

1 × 60 Dosen Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster
oder 2 × 60 Dosen Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster
oder 3 × 60 Dosen Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster
oder 10 × 60 Dosen Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durch Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster wird ein Pulver freigesetzt, das inhaliert wird und in die Lungen gelangt. Ein Zählwerk am Salmeterol/Fluticasonpropionat Zentiva Airmaster-Inhalator zeigt die Zahl der noch verbleibenden Einzeldosen an. Ausführliche Bedienungshinweise sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstr. 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 / 53 53 010
Telefax: 0800 / 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204467.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.August 2024

10. STAND DER INFORMATION

August 2025