

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salmeson 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis
einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Salmeson 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Jede Einzeldosis Salmeson enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und
500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 24,427 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Weißes Pulver.

Salmeson enthält zwei Wirkstoffe, verpackt als Einzeldosis in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen, die im
Inhalator Elpenhaler aufbewahrt werden.

Jede Dosis ist in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen vordosiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Salmeson ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Asthma

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

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

oder

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

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Salmeson ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem FEV₁ < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchierweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zur Inhalation.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Salmeson, 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 β_2 -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Salmeson verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Empfohlene Dosis:

Asthma

Erwachsene

2-mal täglich 1 Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat
oder

2-mal täglich 1 Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Bei Erwachsenen 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 Salmeson in Form einer Initialbehandlung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 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, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Salmeson ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist nicht angemessen für Erwachsene 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.

Für Dosierungen, die mit Salmeson nicht erreicht werden können, stehen Salmeterol/Fluticason-haltige Arzneimittel in anderen Stärken zur Verfügung.

COPD

Erwachsene:

2-mal täglich 1 Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Für die Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Salmeson sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

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

Salmeson sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Eine Behandlung mit Salmeson sollte nicht während einer Exazerbation oder bei sich signifikant verschlechterndem oder akut verschlimmerndem Asthma begonnen werden.

Während der Behandlung mit Salmeson können schwere asthmaassoziierte 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 Salmeson verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren) oder ein abgeschwächtes Ansprechen auf die Bedarfsmedikation sind ein Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes, und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist 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 Salmeson 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 Salmeson eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit COPD, die Exazerbationen aufweisen, ist üblicherweise die Behandlung mit systemischen Corticosteroiden angezeigt. Deshalb sollten Patienten angewiesen werden, medizinischen Rat zu suchen, wenn sich die Symptome unter Salmeson verschlechtern.

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit Salmeson nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie auch mit einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein, es sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeson 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.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Salmeson kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Deshalb ist Salmeson 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.

Hyperglykämie

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.

Paradoxe Bronchospasmen

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

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

Sonstige Bestandteile

Salmeson enthält Lactose. Die enthaltene Menge verursacht bei Personen mit einer Lactoseintoleranz in der Regel keine Probleme. Der sonstige Bestandteil Lactose enthält geringe Mengen von Milchproteinen, die allergische Reaktionen verursachen können.

Systemische Kortikosteroid-Effekte

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 (besonders bei Kindern).

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 aufrecht erhalten 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 Mikrogramm 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, Bewusstseinstörung, Hypoglykämie und Krampfanfälle.

Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern. Die Umstellung von oral kortikoidpflichtigen Patienten 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 und die Nebennierenrindenfunktion regelmäßig untersucht werden. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion sollte geprüft werden, ob in Notfallsituationen und besonderen Stresssituationen die Anwendung oraler Kortikoide notwendig ist. Je nach Ausmaß der Nebennierenfunktionsstörung muss vor elektiven Maßnahmen der Rat eines Facharztes eingeholt werden.

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).

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren

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 führen (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen). Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 Corticosteroide gemeldet wurden.

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

Kinder und Jugendliche

Salmeson ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angezeigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -adrenerge Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegen wirken. Sowohl die Behandlung mit nicht-selektiven als auch mit selektiven Beta-Blockern sollte vermieden werden, es sei denn, es gibt zwingende Gründe für deren Anwendung. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer β 2-Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung anderer β -adrenerger Arzneimittel kann einen potentiell 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 CYP3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte, klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, verglichen mit Fluticasonpropionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol, Cobicistat enthaltenden Produkten und moderaten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-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

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg, oral, einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) bei 15 Probanden über einen Zeitraum von 7 Tagen führte zu einem signifikant erhöhten Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann, verglichen mit einer alleinigen Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol, zu einer erhöhten Inzidenz anderer systemischer Nebenwirkungen der Salmeteroltherapie (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen (siehe Abschnitt 4.4).

In Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz sowie Glucose- und Kaliumkonzentration im Blut wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol führte weder zu einer erhöhten Eliminationshalbwertszeit von Salmeterol noch zu einer erhöhten Akkumulation von Salmeterol bei wiederholten Gaben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das potentiell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeteroltherapie. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko mit anderen potenten CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ist wahrscheinlich.

Moderate CYP 3A4-Inhibitoren

Bei 15 Probanden ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg, oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Tagen eine geringe, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Zu Auswirkungen beim Menschen liegen keine Daten vor.

Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Die große Menge an vorhandenen Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaften) lassen auf keine Missbildungen oder fetale-/ neonatale Toxizität im Zusammenhang mit Salmeterol und Fluticasonpropionat schließen. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität nach Anwendung von β -2-Adrenorezeptor-Agonisten und Glucocorticosteroiden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangeren Frauen soll Salmeson nur dann verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter höher ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von schwangeren Frauen sollte die niedrigste wirksame Dosis Fluticasonpropionat angewendet werden, die eine angemessene Asthmakontrolle gewährleistet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat oder ihre Metaboliten in die Muttermilch sezerniert werden.

Studien haben gezeigt, dass sowohl Salmeterol als auch Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten bei laktierenden Ratten in die Milch sezerniert werden.

Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, entweder abzustillen oder die Anwendung von Salmeson zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

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

Salmeson hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von.

4.8 Nebenwirkungen

Da Salmeson 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 oder 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 ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten wurden von den Daten klinischer Studien abgeleitet. Die Inzidenz bei Placebo wurde nicht berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum Pneumonie (bei COPD-Patienten) Bronchitis Ösophageale Candidiasis	Häufig Häufig ^{1, 3, 5} Häufig ^{1, 3} Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Symptomen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung 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, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig ³ Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst Schlafstörungen Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig ¹ Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten ⁴ Nicht bekannt ⁴

Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolie) Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis Irritationen der Rachenschleimhaut Heiserkeit/ Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmus	Sehr häufig ^{2,3} Häufig Häufig Häufig ^{1,3} Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kontusionen	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgie Myalgie	Häufig Häufig ^{1,3} Häufig Häufig

¹Häufig bei Placebo berichtet

²Sehr häufig bei Placebo berichtet

³In einer Studie zu COPD über einen Zeitraum von 3 Jahren berichtet

⁴Siehe Abschnitt 4.4

⁵Siehe Abschnitt 5.1

Erläuterung zu bestimmten Nebenwirkungen

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

Wie bei einer anderen Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salmeson sollte 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 des Mund- und Rachenraums kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung von Salmeson der Mund mit Wasser ausgespült 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 Salmeson sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen (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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Daten zur Überdosierung mit Salmeson vor. 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 Salmeson aufgrund einer Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten und deshalb sollten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

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 wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

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

In Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Salmeson in einer geeigneten Dosismenge zur Symptomkontrolle weiter fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenergika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, ausschließlich Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Salmeson enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkungsmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirkender (12 Stunden) β_2 -Adrenozeptor-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 kurzwirkende β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

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

Klinische Studien mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat bei Patienten mit Asthma

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/ Fluticasonpropionat 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 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 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 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 behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *gute Asthmakontrolle und **vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studiebeginn	Salmeterol/ Fluticasonpropionat		Fluticasonpropionat	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame β_2 -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS (\leq 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (>500 bis 1000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

**Gute Asthmakontrolle; nicht mehr als 2 Tage mit einem Symptom Score größer als 1 (Symptom Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Zeitraum während des Tages“), Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA) an nicht mehr als 2 Tagen und nicht mehr als 4 Mal/Woche, nicht weniger als 80% des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.*

***Vollständige Asthmakontrolle: keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA), 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 lassen darauf schließen, dass Salmeterol/ Fluticasonpropionat zweimal täglich 50/ 100 Mikrogramm bei Patienten mit mittelschwerem, persistierendem Asthma, bei denen eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als initiale Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten, Parallelgruppenstudie 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 über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/ Fluticasonpropionat für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] versus 0; Palpitationen: 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] versus 1 [< 1 %] und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikoiden zurückzuführen ist: (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] versus 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] versus 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol/ Fluticasonpropionat bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14 tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Klinische Studien mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat bei Patienten mit COPD

TORCH war eine 3-jährige Studie zur Beurteilung der Wirkung einer Behandlung mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat zweimal täglich 50/ 500 Mikrogramm, Salmeterol zweimal täglich 50 Mikrogramm, Fluticasonpropionat (FP) zweimal täglich 500 Mikrogramm oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD mit $FEV_1 < 60$ % des vorhergesagten Normwerts zu Studienbeginn (vor Anwendung eines Bronchodilatators) wurden auf eine doppelt verblindete Therapie randomisiert. Während der Studie konnten die Patienten ihre gewöhnliche Therapie mit Ausnahme anderer inhalativer Corticosteroide, lang wirkender Bronchodilatoren und systemischer Langzeit-Corticosteroide fortsetzen. Für alle Patienten wurde der Überlebensstatus nach 3 Jahren bestimmt, ungeachtet dessen, ob die Behandlung mit dem Prüfpräparat abgebrochen wurde. Als primärer Endpunkt wurde die Reduzierung der Gesamtmortalität nach 3 Jahren bei einer Behandlung mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat verglichen mit Placebo festgelegt.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/ FP 50/ 500 N=1533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Anzahl der Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6 %)
Hazard Ratio vs. Placebo (KI)	entfällt	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-Wert		0,180	0,525	0,052 ¹
Hazard Ratio Salmeterol/ FP 50/ 500 vs. Einzelwirkstoffe (KI)	entfällt	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	entfällt
p-Wert		0,481	0,007	
¹ Nicht signifikanter p-Wert, hinsichtlich des primären Endpunktes, nach Berücksichtigung von 2 Interimsanalysen im log-rank Test, stratifiziert nach Raucherstatus.				

Verglichen mit Placebo lag bei Patienten, die mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat über einen Zeitraum von 3 Jahren behandelt wurden, tendenziell eine verbesserte Überlebenszeit vor. Die statistische Signifikanz von $p \leq 0,05$ konnte jedoch nicht erreicht werden.

Der prozentuale Anteil von Patienten, die innerhalb von 3 Jahren aufgrund einer COPD-bedingten Ursache gestorben sind, betrug 6,0 % unter Placebo, 6,1 % unter Salmeterol, 6,9 % unter FP und 4,7 % unter Salmeterol/ Fluticasonpropionat.

Der durchschnittliche Anteil mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr war in der Salmeterol/ Fluticasonpropionat-Gruppe verglichen mit einer Therapie mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (mittlere Häufigkeit in der Salmeterol/ Fluticasonpropionat-Gruppe 0,85 verglichen mit 0,97 in der Salmeterol-, 0,93 in der FP- und 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies entspricht einer Reduzierung der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen von 25 % (95 % Konfidenzintervall: 19 - 31 %; $p < 0,001$) verglichen mit Placebo, 12 % verglichen mit Salmeterol (95 % Konfidenzintervall: 5 - 19 %; $p = 0,002$) und 9 % verglichen mit FP (95 % Konfidenzintervall: 1 - 16 %; $p = 0,024$). Im Vergleich zu Placebo reduzierten Salmeterol und FP signifikant die Exazerbationsrate um 15 % (95 % Konfidenzintervall: 7 - 22 %; $p < 0,001$) bzw. 18 % (95 % Konfidenzintervall: 11 - 24 %; $p < 0,001$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem SGRQ-Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden (St George's Respiratory Questionnaire) wurde im Vergleich zu Placebo in allen Behandlungen mit dem Verum verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung innerhalb von 3 Jahren betrug bei Salmeterol/ Fluticasonpropionat verglichen mit Placebo -3,1 Einheiten (95 % Konfidenzintervall: -4,1 bis -2,1; $p < 0,001$), verglichen mit Salmeterol -2,2 Einheiten ($p < 0,001$) und verglichen mit FP -1,2 Einheiten ($p = 0,017$). Eine Verringerung um 4 Einheiten gilt als klinisch relevant.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis berichteten Pneumonie lag bei 12,3 % für Placebo, 13,3 % für Salmeterol, 18,3 % für FP und 19,6 % für Salmeterol/ Fluticasonpropionat (Hazard Ratio von Salmeterol/ Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,64, 95 % Konfidenzintervall: 1,33 bis 2,01, $p < 0,001$). Es gab keine erhöhte Mortalität aufgrund einer Pneumonie. Während der Behandlung betrug die Anzahl von hauptsächlich von einer Pneumonie verursachten Todesfälle 7 in der Placebo-, 9 in der Salmeterol-, 13 in der FP- und 8 in der Salmeterol/ Fluticasonpropionat-Gruppe. Es gab keine signifikante Differenz in der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % Placebo, 5,1 % Salmeterol, 5,4 % FP und 6,3 % Salmeterol/ Fluticasonpropionat; Hazard Ratio für Salmeterol/ Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,22, 95 % Konfidenzintervall: 0,87 bis 1,72, $p = 0,248$).

Placebo-kontrollierte klinische Prüfungen über 6 und 12 Monate haben gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm die Lungenfunktion verbessert und Atemnot sowie die Anwendung von Bedarfsmedikation reduziert.

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Design zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50 / 250 Mikrogramm zweimal täglich (diese Dosierung ist für die Behandlung der COPD in der EU nicht zugelassen) oder der Anwendung von Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich hinsichtlich der jährlichen Rate mittelschwerer/ schwerer Exazerbationen bei Patienten mit COPD mit einer FEV₁ unter 50 % des Sollwertes und anamnestic bekannten Exazerbationen. Mittelschwere/ schwere Exazerbationen wurden wie folgt definiert: sich verschlechternde Symptome, die eine Behandlung mit oralen Corticosteroiden und/ oder Antibiotika oder Klinikeinweisungen erforderlich machten.

Die Studien begannen mit einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der alle Patienten offen Salmeterol/ FP 50/ 250 erhielten, um die COPD-Pharmakotherapie zu standardisieren und die Erkrankung vor der Randomisierung auf eine verblindete Studienmedikation über 52 Wochen zu stabilisieren. Die Patienten wurden 1:1 auf Salmeterol/ FP 50/ 250 (Gesamt-ITT n=776) oder Salmeterol (Gesamt-ITT n=778) randomisiert. Vor der Run-in-Phase setzten die Patienten die bisherige COPD-Medikation bis auf kurz wirksame Bronchodilatoren ab. Während des Behandlungszeitraums war die gleichzeitige Anwendung von inhalativen lang wirksamen Bronchodilatoren (β_2 -Agonisten and Anticholinergika), von Kombinationspräparaten mit Ipratropium/ Salbutamol, oralen β_2 -Agonisten und Theophyllin-Präparaten

nicht erlaubt. Orale Corticosteroide und Antibiotika waren für die akute Behandlung von COPD-Exazerbationen unter Beachtung der speziellen Richtlinien für die Anwendung erlaubt. Salbutamol setzten die Patienten während der Studien als Bedarfsmedikation ein.

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass die Behandlung mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/ 250 zu einer signifikant geringeren jährlichen Rate von mittelschweren/ schweren COPD-Exazerbationen verglichen mit Salmeterol führte (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53 pro Patientenjahr, relatives Risiko von 0,70, 95% Konfidenzintervall: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patientenjahr, relatives Risiko von 0,70, 95% Konfidenzintervall: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$). Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsparameter (Zeit bis zur ersten mittelschweren/ schweren Exazerbation, die jährliche Rate von Exazerbationen, die orale Corticosteroide erfordern, und die morgendliche prä-bronchodilatatorische FEV₁) fielen deutlich zugunsten von Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich gegenüber Salmeterol aus. Die Profile unerwünschter Ereignisse waren annähernd vergleichbar mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonie und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidiasis und Dysphonie) in der Gruppe mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/ 250 Mikrogramm zweimal täglich gegenüber Salmeterol. Ereignisse, die mit einer Pneumonie in Zusammenhang standen, wurden für 55 Patienten (7%) der Gruppe mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/ 250 Mikrogramm zweimal täglich und 25 Patienten (3%) in der Salmeterolgruppe berichtet. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien unter Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/ 250 Mikrogramm zweimal täglich erreicht eine ähnliche Größenordnung wie die Inzidenz, die nach Behandlung mit Salmeterol/ Fluticasonpropionat 50/ 500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie berichtet wurde.

Asthma

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

Die SMART-Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) war eine Studie in den USA über 28 Wochen zur Beurteilung der Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur üblichen Asthma-Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen.

Auch wenn keine signifikante Unterschiede beim primären Endpunkt, der Gesamtanzahl der atemwegsbedingten Todesfälle und atemwegsbedingten lebensbedrohlichen Ereignisse, beobachtet wurden, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg der asthmabedingten Todesfälle bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle von 13.176 mit Salmeterol behandelten Patienten im Vergleich zu 3 Todesfällen von 13.179 Patienten mit Placebo). Die Studie war nicht dafür konzipiert, die Auswirkung 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 im Vergleich zu FP bei Asthma

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 Asthmaexazerbation im vorhergehenden Jahr. Das primäre Ziel der beiden Studien war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) zur ICS-Therapie (Salmeterol/FP) der ICS-Therapie (nur FP) alleine in Bezug auf das Risiko von schweren asthmabedingten Ereignissen (asthmabedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, Tod) nichtunterlegen war. Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol/FP) der alleinigen ICS Therapie (FP) in Bezug auf schwere Asthmaexazerbation (definiert als Verschlechterung von Asthma, die die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage erfordert, oder ein Krankenhausaufenthalt bzw. das Aufsuchen einer Notfallambulanz wegen Asthma, wobei systemische Kortikosteroide benötigt wurden) überlegen war.

Insgesamt wurden 11679 bzw. 6208 Patienten randomisiert und erhielten eine Therapie im Rahmen der AUSTRI bzw. VESTRI Studie. Hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes wurde bei beiden

Studien eine Nichtunterlegenheit beobachtet (siehe nachfolgende Tabelle).

Schwerwiegende asthmabedingte Ereignisse in der 26-wöchigen AUSTRI bzw. VESTRI Studie

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n = 5834)	FP alleine (n = 5845)	Salmeterol/FP (n = 3107)	FP alleine (n = 3101)
Kombinierter Endpunkt (Asthmabedingter 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) ^a		1,285 (0,726 - 2,272) ^b	
Tod	0	0	0	0
Asthmabedingter Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

^aWenn der resultierende obere 95%-KI-Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nichtunterlegenheit geschlossen.

^b Wenn der resultierende obere 95%- KI-Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nichtunterlegenheit geschlossen.

Hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts wurde in beiden Studien eine verringerte Dauer bis zur ersten Asthmaexazerbation bei Salmeterol/FP im Vergleich zu FP alleine beobachtet, statistische Signifikanz wurde jedoch nur in der AUSTRI Studie erreicht:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n = 5834)	FP alleine (n = 5845)	Salmeterol/FP (n = 3107)	FP alleine (n = 3101)
Anzahl der Patienten mit Asthmaexazerbation	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)	

Fluticasonpropionat-haltige Arzneimittel bei Asthma während der Schwangerschaft

Es wurde eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der elektronische Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich herangezogen wurden, um das Risiko von MCM nach Exposition gegenüber inhaliertem FP alleine und 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 MCM identifiziert; bei 1612 (30 %) gegenüber FP oder Salmeterol/FP exponierten Schwangerschaften wurden 42 MCM diagnostiziert. Die angepasste Odds Ratio für MCM, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurden, betrug 1,1 (95 % KI: 0,5 - 2,3) für FP-exponierte versus nicht-FP 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 MCM nach Exposition gegenüber FP vs. Salmeterol/FP im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM über alle Asthma-Schweregrade hinweg reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 FP-exponierten Schwangerschaften, was vergleichbar mit Ergebnissen einer Studie aus der General Practice Research Database mit 15.840 Schwangerschaften ist, die keiner Asthmatherapie ausgesetzt waren (2,8 MCM-Fälle pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zur 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.

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 oder COPD 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 präsystemischen 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 (1150 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Salmeterol und Fluticasonpropionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Untersuchungen zur Reproduktion zeigte sich, dass Glucocorticoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereichs nicht von Bedeutung zu sein. Präklinische Studien mit Salmeterol ergaben nur bei hoher Exposition Hinweise auf eine embryofetale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die bekanntlich mit Glucocorticoid-induzierten Anomalien verbunden sind, eine erhöhte Inzidenz von Transpositionen der

Nabelschnurarterien sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterol noch Fluticasonpropionat zeigten ein Potenzial für genetische Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Salmeson enthält zwei Wirkstoffe, verpackt als Einzeldosis in einem Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie) mit 2 Nöpfchen, die in dem Inhalator Elpenhaler aufbewahrt werden.

Der Blisterstreifen schützt das Pulver zur Inhalation vor äußeren Einflüssen.
Jede Dosis ist in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen vordosiert.

Jeder Umkarton enthält einen Inhalator Elpenhaler mit 60 Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie). 60 Dosen pro Packung.

Jeder Umkarton enthält einen Inhalator Elpenhaler mit 30 Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie) und einen Ersatzbehälter mit 30 zusätzlichen Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie). 60 Dosen pro Packung.

Jeder Umkarton enthält einen Inhalator Elpenhaler mit 30 Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie). 30 Dosen pro Packung (Unverkäufliches Muster).

Jeder Umkarton enthält drei Inhalatoren Elpenhaler mit je 60 Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie). 180 Dosen pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um eine korrekte Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte der Arzt oder Apotheker dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird.

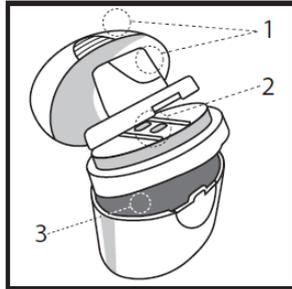
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH UND DIE HANDHABUNG DES ELPENHALER Diese Anweisungen für den Patienten erläutern die richtige Inhalation der beiden Wirkstoffe, die in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen verpackt sind und im Elpenhaler aufbewahrt werden.

BESCHREIBUNG

Der Elpenhaler ist ein Inhalator, mit dem zwei Wirkstoffe in Pulverform gleichzeitig inhaliert werden. Die beiden Wirkstoffe bilden zusammen ein Kombinationspräparat. Jeder Wirkstoff ist getrennt voneinander in einem der zwei Nöpfchen des speziell gestalteten Blisterstreifens verpackt.

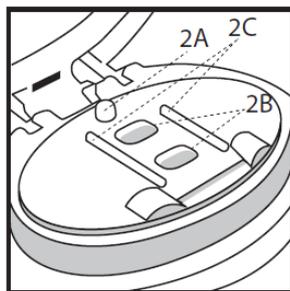
Der Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen enthält eine (1) Dosis des Kombinationspräparats.



Der Elpenhaler besteht aus 3 Teilen:

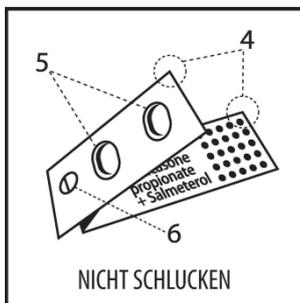
- Dem Mundstück und dessen Kappe (**1**).
- Der Auflagefläche (**2**) zur Platzierung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen (Auflagefläche des Medikaments).
- Dem Aufbewahrungsfach (**3**) zur Unterbringung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen.

Die 3 Teile sind miteinander verbunden und können einzeln geöffnet werden.



Auf der Auflagefläche des Medikaments befindet sich:

- 1 Befestigungspunkt (**2A**) zur Befestigung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen.
- 2 Vertiefungen (**2B**) zur Aufnahme der zwei Nöpfchen des Blisterstreifens.
- 2 Führungsstege (**2C**) zur sicheren Positionierung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen auf der Auflagefläche.

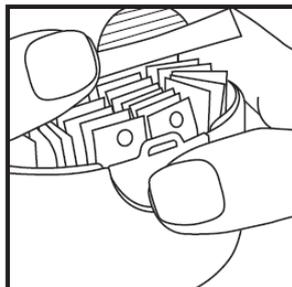


Ein Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen enthält:

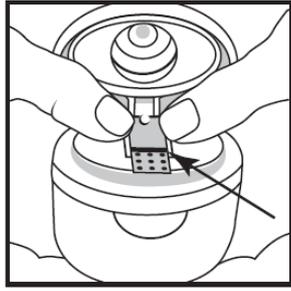
- 2 Aluminiumfolien (**4**).
- 2 Nöpfchen (**5**), in einem befindet sich Salmeterol und in dem anderen Fluticasonpropionat.
- 1 Loch (**6**).

ANWENDUNG DES ELPENHALER

A. Vorbereitung des Geräts



- Das Aufbewahrungsfach durch Drücken wie auf der Abbildung öffnen, einen Blisterstreifen entnehmen und das Aufbewahrungsfach wieder schließen.

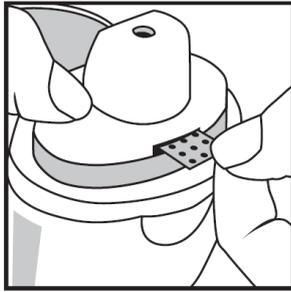


Das Mundstück mit leichtem Druck auf die Streifenfläche abnehmen.

Mundstück entsperren und nach hinten klappen, um die Auflagefläche des Medikaments freizulegen.

Den Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen mit der glänzenden Seite nach oben halten, sodass Sie die blaue Linie - wie anhand des Pfeils auf der Abbildung gezeigt - sehen können. Die gekennzeichnete Seite des Streifens muss nach unten zeigen.

Das Loch des Blisterstreifens auf den Befestigungspunkt der Auflagefläche des Medikaments legen. Leicht auf den Blisterstreifen drücken, um sicher zu gehen, dass der Blisterstreifen am Befestigungspunkt befestigt ist. Die 2 Nöpfchen des Blisterstreifens passen nun in die Vertiefungen der Auflagefläche des Medikaments und die Führungsstege stellen sicher, dass der Blisterstreifen richtig positioniert ist.

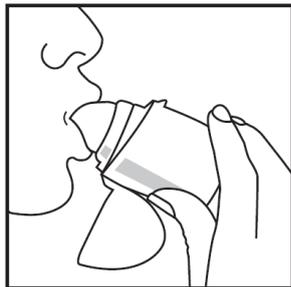


Das Mundstück schließen und das geprägte überstehende, abzutrennende Ende des Blisterstreifens horizontal abziehen.

Die Dosis kann nun inhaliert werden.

B. Inhalation der Dosis

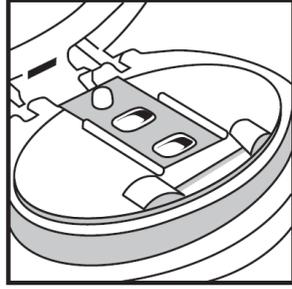
Den Inhalator vom Mund entfernt halten. Vollständig ausatmen und darauf achten, nicht auf das Mundstück des Inhalators auszuatmen. Den Elpenhaler zum Mund führen und die Lippen fest um das Mundstück schließen.



Langsam und tief durch den Mund (und nicht durch die Nase) einatmen, bis die Lunge gefüllt ist.

Atem etwa 5 Sekunden, oder so lange, wie es angenehm ist, anhalten und gleichzeitig den Inhalator aus dem Mund nehmen.

Ausatmen und danach normal weiteratmen.



Das Mundstück öffnen. Das gesamte Pulver wurde inhaliert und die Näpfchen des Blisterstreifens sind leer.

Den leeren Blisterstreifen entfernen und mit Schritt C fortfahren.

C. Reinigen des Geräts

Nach jedem Gebrauch das Mundstück und die Auflagefläche des Medikaments mit einem trockenen Tuch oder trockenen Papiertuch abwischen. Zum Reinigen des Geräts kein Wasser verwenden. Mundstück und dessen Kappe schließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave
190 09 Pikermi Attikis
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31953

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.06.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.