

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation  
AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation enthält:

Für 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation:

50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat

Dies entspricht einer abgegebenen Dosis von:

45 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 233 Mikrogramm Fluticasonpropionat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat: 12,20 mg pro Einzeldosis.

Jede Einzeldosis AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation enthält:

Für 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation:

50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat

Dies entspricht einer abgegebenen Dosis von:

45 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 465 Mikrogramm Fluticasonpropionat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat: 11,95 mg pro Einzeldosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Weißes homogenes Pulver

Das in einer Blisterpackung enthaltene einzeldosierte Pulver wird aus einem violetten Trockenpulverinhalator aus Kunststoff abgegeben.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Asthma

AirFluSal Forspiro ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparates (langwirksamer  $\beta_2$ -Agonist und inhalatives Kortikosteroid) geeignet ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- bei Patienten, die mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

AirFluSal Forspiro ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem  $FEV_1 < 60\%$  des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Art der Anwendung

AirFluSal Forspiro ist nur zur Inhalation bestimmt.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass AirFluSal Forspiro täglich angewendet werden muss, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen, auch wenn gerade keine Symptome auftreten.

Die Patienten sollten regelmäßig vom Arzt untersucht werden, so dass sie die optimale Dosisstärke von AirFluSal Forspiro erhalten und diese nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird.

**Die Dosis sollte auf die niedrigste Dosierung eingestellt werden, mit der eine effektive Symptomkontrolle erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von AirFluSal Forspiro eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, versuchsweise ein inhalatives Kortikosteroid allein anzuwenden.**

Patienten, die einen langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten benötigen, können alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von AirFluSal Forspiro heruntertitriert werden, wenn diese nach Beurteilung des verordnenden Arztes für eine Krankheitskontrolle ausreicht. Falls eine Einmalgabe erfolgt, sollten Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, abends, und Patienten, die in der Vorgeschichte tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Die Patienten sollten diejenige Dosisstärke von AirFluSal Forspiro erhalten, 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  $\beta_2$ -Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verordnet werden.

### Dosierung

Empfohlene Dosis:

### **Asthma**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

1 Inhalation von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 50 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich

oder

1 Inhalation von 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 50 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich.

Ein kurzer Therapieversuch mit AirFluSal Forspiro kann als initiale Erhaltungstherapie bei Erwachsenen oder Jugendlichen mit mäßig schwerem persistierendem Asthma in Erwägung

gezogen werden (definiert als Patienten, die täglich Symptome haben, täglich eine Bedarfsmedikation anwenden und eine mäßig schwere bis schwere Einschränkung des Atemflusses haben), bei denen eine schnelle Asthmakontrolle wesentlich ist. In diesen Fällen beträgt die empfohlene Anfangsdosis eine Inhalation von 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 50 Mikrogramm Salmeterol (als Einzelwirkstoffe oder Festkombination) zweimal täglich.

Nach Erreichen der Asthmakontrolle sollte die Behandlung neu bewertet werden und es sollte überlegt werden, ob sie schrittweise auf ein inhalatives Kortikosteroid allein reduziert werden kann. Während der schrittweisen Reduktion der Behandlung müssen die Patienten regelmäßig untersucht werden.

Bei Fehlen eines oder zwei der Kriterien für den Schweregrad wurde im Vergleich zu einer initialen Erhaltungstherapie mit inhalativem Fluticasonpropionat allein kein eindeutiger Nutzen festgestellt. Im Allgemeinen sind inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die Therapie der ersten Wahl. AirFluSal Forspiro ist nicht zur Initialbehandlung von leichtem Asthma bestimmt.

Salmeterol/Fluticasonpropionat ist in der Wirkstärke von 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm nicht für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma geeignet. Es wird empfohlen, die geeignete Dosierung eines inhalativen Kortikosteroids zu bestimmen, bevor bei Patienten mit schwerem Asthma eine Festkombination angewendet werden kann.

Für Dosierungen, die mit AirFluSal Forspiro nicht erreicht werden können, stehen andere Wirkstärken von Arzneimitteln zur Verfügung, die Salmeterol/Fluticason enthalten.

### **COPD**

#### **Erwachsene:**

1 Inhalation von 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 50 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich.

#### **Besondere Patientengruppen:**

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz nicht angepasst werden. Zur Anwendung von AirFluSal Forspiro bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### **Kinder und Jugendliche:**

##### **Asthma:**

AirFluSal Forspiro nicht bei Kindern anwenden.

##### **COPD:**

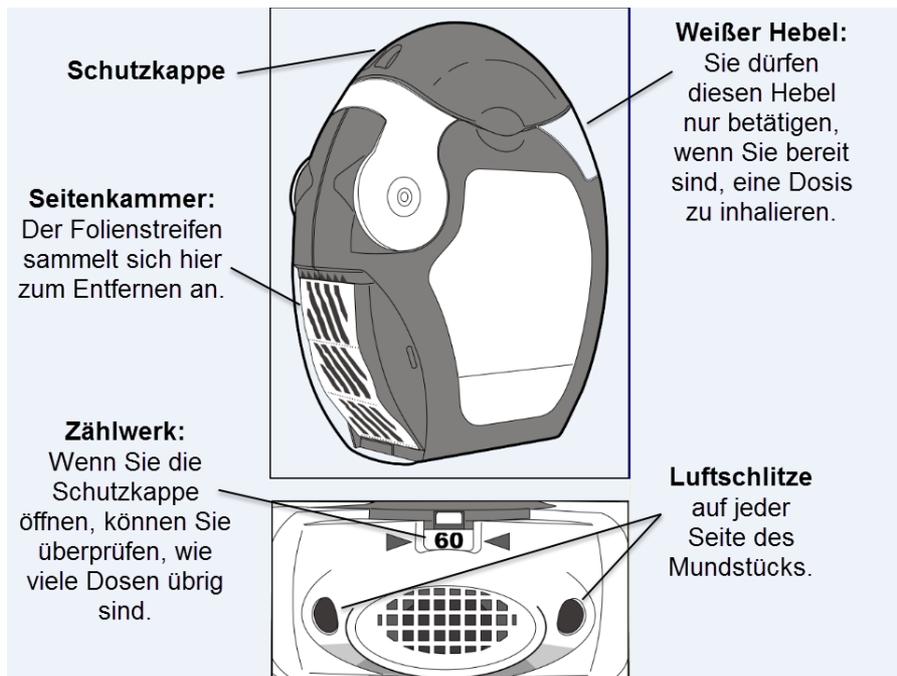
AirFluSal Forspiro nicht bei Kindern und Jugendlichen anwenden.

#### **Gebrauchsanweisung:**

Den Patienten sollte demonstriert werden, wie der Forspiro-Inhalator anzuwenden ist und die korrekte Anwendung sollte regelmäßig überprüft werden.

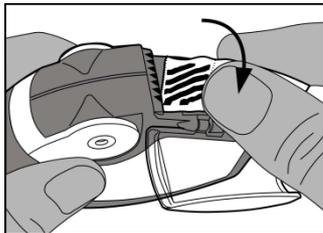
Der Inhalator enthält 60 Dosen des pulverförmigen Arzneimittels in einem aufgerollten Folienstreifen. Er verfügt über ein Zählwerk, das angibt, wie viele Dosen übrig sind, indem eine Zahl von 60 bis 0 angezeigt wird. Wenn die letzten 10 Dosen erreicht sind, erscheinen die Zahlen auf rotem Hintergrund.

Der Inhalator ist nicht wiederbefüllbar – wenn er leer ist, sollte er entsorgt und durch einen neuen ersetzt werden.



### Vor Gebrauch des Inhalators

- Die transparente Klappe der Seitenkammer öffnen.
- Den Folienstreifen aus der Seitenkammer entnehmen, indem er vorsichtig in voller Länge von den „Zähnen“ der Seitenkammer abgezogen wird, wie unten gezeigt wird. **Nicht am Folienstreifen ziehen oder zerrren.**

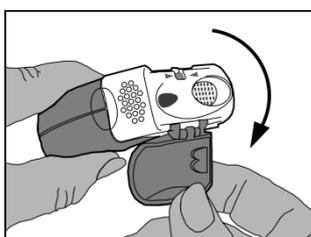


- Die Klappe der Seitenkammer schließen und den verbrauchten Folienstreifen entsorgen.  
**Hinweis:** Wenn der Inhalator benutzt wird, füllt sich die Seitenkammer langsam mit verbrauchtem Folienstreifen. Die Folienstreifen mit **schwarzen Balken enthalten kein Arzneimittel**. Schließlich erscheinen die nummerierten Teile des Folienstreifens in der Seitenkammer. In der Seitenkammer **dürfen sich nie mehr als 2 Abschnitte des Folienstreifens befinden**, da dies zu einer Blockierung des Inhalators führen könnte. Der Folienstreifen sollte, wie oben gezeigt wird, vorsichtig abgerissen und sicher entsorgt werden.

### Gebrauch des Inhalators

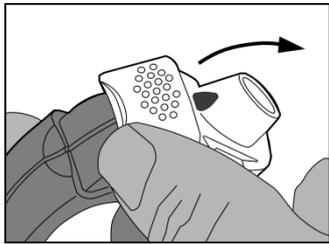
Der Inhalator wird, wie auf den Bildern gezeigt wird, in der Hand gehalten.

#### 1. Öffnen



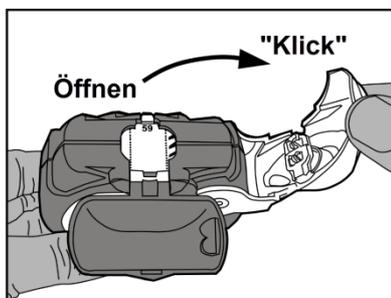
- Die Schutzkappe **nach unten öffnen**, so dass das Mundstück sichtbar wird.
- Das Zählwerk prüfen, um zu sehen, wie viele Dosen übrig sind.

## 2. Vorbereitung der Dosis

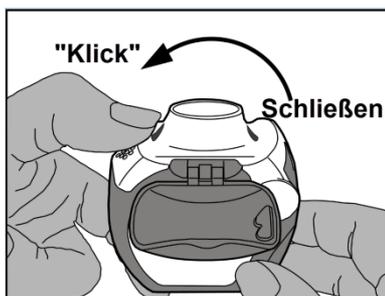


- Den **weißen Hebel** am Rand **hochschieben**. Die Seitenkammer muss geschlossen sein.

**Hinweis:** Der weiße Hebel darf nur betätigt werden, wenn der Patient bereit ist, eine Dosis des Arzneimittels zu inhalieren. Wenn der Patient mit dem weißen Hebel herumspielt, verschwendet er Dosen.



- **Öffnen:** Den **weißen Hebel vollständig** bis zum Anschlag **bewegen, bis er mit einem Klick einrastet**. Dabei wird eine neue Dosis in Position gebracht, mit der Zahl nach oben.



- **Schließen:** Danach muss der **weiße Hebel vollständig geschlossen werden**, so dass er **mit einem Klick** in seine ursprüngliche Position **einrastet**. Der Inhalator ist jetzt zum sofortigen Gebrauch bereit.

## 3. Inhalation der Dosis

- Der Patient sollte entfernt vom Mundstück des Inhalators so stark wie möglich ausatmen. **Niemals direkt in den Inhalator hinein atmen**, da dies die Dosis beeinflussen könnte.
- Den Inhalator waagrecht halten, so dass die **Schutzkappe nach unten** zeigt.
- Das Mundstück fest mit den Lippen umschließen.
- Gleichmäßig und tief durch den Inhalator einatmen, nicht durch die Nase.



- Den Inhalator aus dem Mund nehmen und **5-10 Sekunden lang den Atem anhalten**, oder solange dies möglich ist.
- Danach langsam ausatmen, **aber nicht in den Inhalator hinein**.
- Das Mundstück mit der Schutzkappe verschließen.
- Den Mund mit Wasser ausspülen und dieses danach ausspucken. Dies kann eine Pilzinfektion im Mund und Heiserkeit verhindern.

### Reinigen

- Die Außenseite des Mundstücks nötigenfalls mit einem sauberen, trockenen Tuch abwischen.
- Der Inhalator darf nicht zum Reinigen oder aus anderen Gründen auseinandergenommen werden!
- Die Teile des Inhalators nicht mit Wasser oder feuchten Tüchern reinigen, da Feuchtigkeit die Dosis beeinträchtigen kann!
- Niemals Nadeln oder andere spitze Gegenstände in das Mundstück oder einen anderen Teil einführen, da dies den Inhalator beschädigen kann!

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

AirFluSal Forspiro darf nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome angewendet werden, bei denen ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu tragen.

Die Behandlung mit AirFluSal Forspiro sollte nicht während einer Exazerbation oder bei Patienten mit erheblicher Verschlechterung oder akuter Verschlechterung des Asthmas begonnen werden.

Während der Behandlung mit AirFluSal Forspiro können schwerwiegende asthmabedingte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung fortzusetzen, aber einen Arzt aufzusuchen, wenn die Asthmasymptome nach Beginn der Behandlung mit AirFluSal Forspiro nicht unter Kontrolle zu bringen sind oder sich verschlimmern.

Steigende Anforderungen in Bezug auf die Verwendung von Relievern/Bedarfsmedikation (kurzwirksamen Bronchodilatoren) oder ein verlangsamtes Ansprechen auf die Reliever/Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle und die betroffenen Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

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

Wenn die Asthmasymptome unter Kontrolle sind, kann eine schrittweise Reduktion der Dosis von AirFluSal Forspiro erwogen werden. Während der schrittweisen Reduktion der Behandlung müssen die Patienten regelmäßig untersucht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Salmeterol/Fluticason verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit akuten COPD-Exazerbationen ist typischerweise eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden indiziert; infolgedessen sollten Patienten darauf hingewiesen werden, auf eine Verschlechterung der Symptome unter Behandlung mit AirFluSal Forspiro zu achten.

Bei Asthmapatienten sollte die Behandlung mit AirFluSal Forspiro wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie ebenfalls mit einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein und sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist AirFluSal Forspiro 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.

In seltenen Fällen kann AirFluSal Forspiro Herzrhythmusstörungen hervorrufen, z. B. eine supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und in hohen therapeutischen Dosen zu einer geringfügigen vorübergehenden Abnahme des Serumkaliumspiegels führen. AirFluSal Forspiro sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unbehandelter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht angewendet werden.

In sehr seltenen Fällen wurde über einen Anstieg der Blutzuckerspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verordnung an Patienten mit Diabetes mellitus berücksichtigt werden.

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens und Atemnot nach der Anwendung ausgelöst werden. Paradoxe Bronchospasmen müssen sofort mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Die Anwendung von AirFluSal Forspiro sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

*Für 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation:*

AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation enthält 12,2 mg Lactose/Dosis. Diese Menge ist bei Patienten mit Lactoseintoleranz normalerweise unbedenklich.

*Für 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation:*

AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation enthält 11,95 mg Lactose/Dosis. Diese Menge ist bei Patienten mit Lactoseintoleranz normalerweise unbedenklich.

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 weit weniger wahrscheinlich als bei oraler Gabe von Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom ein. Seltener werden Effekte auf die Psyche oder das Verhalten beobachtet, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggressivität (insbesondere bei Kindern) (siehe Abschnitt *Kinder und Jugendliche* für Informationen über systemische Effekte inhalativer Kortikosteroide bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht wird und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosierung eingestellt wird, mit der eine effektive Asthmakontrolle erreicht wird.**

Eine längere Behandlung mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden kann zu einer Nebennierenrindensuppression führen und eine akute adrenale Krise auslösen. Sehr seltene Fälle einer Nebennierenrindensuppression und einer akuten adrenalen Krise wurden auch mit Fluticasonpropionat in Dosierungen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm beschrieben. Situationen, die eine akute adrenale Krise auslösen können, sind Trauma, chirurgischer Eingriff, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion. Die Symptome sind meist unspezifisch und können Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle umfassen. In Stresssituationen oder bei einer elektiven Operation sollte die zusätzliche Gabe systemischer Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden vermindern. Bei Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, kann jedoch noch für längere Zeit das Risiko einer eingeschränkten adrenalen Reserve bestehen. Daher sollten diese Patienten mit besonderer Sorgfalt behandelt und die Nebennierenfunktion regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten, die in der Vorgeschichte eine Notfalltherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden benötigt haben, kann ebenfalls ein solches Risiko bestehen. An diese Möglichkeit einer residualen Nebenniereninsuffizienz sollte in Notfallsituationen und bei elektiven Eingriffen, die zu Stress führen können, stets gedacht und eine geeignete Steroidtherapie in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausmaß der Nebenniereninsuffizienz muss vor elektiven Eingriffen eventuell ein Spezialist konsultiert werden.

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat stark erhöhen. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten übersteigt das Risiko systemischer Steroidnebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Das Risiko systemischer Nebenwirkungen ist auch erhöht, wenn Fluticasonpropionat mit anderen starken CYP3A-Inhibitoren, einschließlich cobicistathaltiger Produkte, kombiniert wird (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.

Daten aus einer groß angelegten klinischen Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) lassen darauf schließen, dass afroamerikanische Patienten bei Anwendung von Salmeterol im Vergleich zu Placebo ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte respiratorische Ereignisse oder Tod haben (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies durch pharmakogenetische oder andere Faktoren bedingt ist. Patienten schwarzafrikanischer oder afrokaribischer Herkunft sollten deshalb angewiesen werden, die Behandlung fortzusetzen, aber einen Arzt aufzusuchen, wenn sich die Asthmasymptome nach Beginn der Behandlung mit AirFluSal Forspiro nicht unter Kontrolle bringen lassen oder verschlimmern.

#### Sehstörungen

Es kann von Sehstörungen bei Anwendung mit systemischen und topischen Kortikosteroiden berichtet werden. Zeigt ein Patient Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen, muss in Erwägung gezogen werden den Patienten zur Abklärung möglicher Ursachen zu einem Augenarzt zu überweisen. Mögliche Ursachen können Katarakt, Glaukoma oder seltene Erkrankungen wie zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC) beinhalten, über die nach Anwendung von systemischen und topischen Kortikosteroiden berichtet wurde.

Die gleichzeitige systemische Anwendung von Ketoconazol erhöht die systemische Exposition gegenüber Salmeterol signifikant. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz systemischer Wirkungen führen (z. B. zur Verlängerung des QTc-Intervalls und zu Palpitationen). Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter < 16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat (meist  $\geq 1000$  Mikrogramm/Tag) erhalten, können ein besonderes Risiko haben. Systemische Effekte können vor allem unter hohen Dosierungen auftreten, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein. Seltener werden Effekte auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggressivität beobachtet. Eine Überweisung des Kindes oder Jugendlichen an einen pädiatrischen Lungenfacharzt sollte in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über längere Zeit mit einem inhalativen Kortikosteroid behandelt werden, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids sollte auf die niedrigste Dosierung eingestellt werden, mit der eine effektive Asthmakontrolle erreicht wird.**

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

$\beta$ -adrenerge Blocker können die Wirksamkeit von Salmeterol abschwächen oder ihr entgegenwirken. Sowohl nichtselektive als auch selektive  $\beta$ -Blocker sollten vermieden werden, es sei denn, ihre Anwendung ist aus zwingenden Gründen erforderlich. Therapie mit  $\beta_2$ -Agonisten kann zu potentiell schwerwiegender Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist geboten bei akutem schwerem Asthma, da dieser Effekt durch eine begleitende Behandlung mit Xanthin Derivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung anderer  $\beta$ -adrenerger Arzneimittel kann potenziell einen additiven Effekt haben.

### Fluticasonpropionat

Normalerweise werden nach Inhalation von Fluticasonpropionat aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus und der hohen systemischen Clearance durch Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber nur niedrige Plasmakonzentrationen erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie bei gesunden Probanden, die intranasal Fluticasonpropionat erhielten, erhöhte Ritonavir (ein hochpotenter Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor) in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat um mehrere Hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serumcortisolkonzentrationen. Für inhalatives Fluticasonpropionat liegen keine Informationen zu dieser Wechselwirkung vor, es ist jedoch ein ausgeprägter Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Es wurde über Fälle von Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das erhöhte Risiko systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen.

In einer kleinen Studie bei gesunden Probanden erhöhte der etwas weniger potente CYP3A-Inhibitor Ketoconazol die Exposition gegenüber Fluticasonpropionat nach einmaliger Inhalation um 150 %. Dies führte zu einer stärkeren Reduktion der Plasmacortisolspiegel als mit Fluticasonpropionat allein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten CYP3A-Inhibitoren, wie Itraconazol und cobicistathaltige Produkte, und moderaten CYP3A Inhibitoren, wie Erythromycin, ist ebenfalls ein Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Fluticasonpropionat und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

### Salmeterol

#### Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral einmal täglich) und Salmeterol (50 µg inhalativ zweimal täglich) bei 15 gesunden Probanden für 7 Tage führte zu einem signifikanten Anstieg der Salmeterol-Exposition im Plasma (1,4-fache  $C_{max}$  und 15-fache AUC). Dies kann zu einer höheren Inzidenz systemischer Wirkungen führen (z. B. zur Verlängerung des QTc-Intervalls und zu Palpitationen) als unter einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch bedeutsame Wirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Blutzucker- und Blutkaliumspiegel wurden nicht beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol verlängerte weder die Eliminationshalbwertszeit von Salmeterol noch erhöhte sie die Akkumulation von Salmeterol bei wiederholter Gabe.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Salmeterol. Wahrscheinlich besteht ein ähnliches Risiko einer Interaktion mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir).

#### Mäßig potente CYP-3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral dreimal täglich) und Salmeterol (50 µg inhalativ zweimal täglich) bei 15 gesunden Probanden für 6 Tage führte zu einem geringfügigen, aber statistisch nicht signifikanten Anstieg der Salmeterol-Exposition im Plasma (1,4-fache  $C_{max}$  und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

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

## Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach Anwendung von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonisten und Glukokortikosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von AirFluSal Forspiro bei schwangeren Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter höher ist als das mögliche Risiko für den Feten.

Bei der Behandlung schwangerer Frauen sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat verwendet werden, die für eine ausreichende Asthmakontrolle erforderlich ist.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat sowie ihre Metaboliten in die Milch säugender Ratten übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit AirFluSal Forspiro zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

## Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Jedoch haben tierexperimentelle Studien keine Wirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität gezeigt.

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

AirFluSal Forspiro hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Da AirFluSal Forspiro Salmeterol und Fluticasonpropionat enthält, sind die mit jedem dieser Wirkstoffe verbundenen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad zu erwarten. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe zusätzliche Nebenwirkungen auftreten.

Die Nebenwirkungen, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat angegeben wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeitsangaben sind aus Daten klinischer Studien abgeleitet. Die Inzidenz unter Placebo wurde nicht berücksichtigt.

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|-------------------|--------------|------------|
|-------------------|--------------|------------|

|   |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Candidiasis im Mund- und Rachenraum   | Häufig                    |
|   | Pneumonie (bei COPD-Patienten)  | Häufig <sup>1,3,5</sup>   |
|   | Bronchitis  | Häufig <sup>1,3</sup>     |
|   | Ösophageale Candidiasis   | Selten                    |
| Erkrankungen des Immunsystems           | Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Manifestationen:   |                           |
|   | Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut  | Gelegentlich              |
|   | Angioödem (vor allem faziales und oropharyngeales Ödem)   | Selten                    |
|   | Atemwegssymptome (Dyspnoe)  | Gelegentlich              |
|   | Atemwegssymptome (Bronchospasmus)   | Selten                    |
|   | Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock   | Selten                    |
| Endokrine Erkrankungen                  | Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte | Selten <sup>4</sup>       |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | Hypokaliämie  | Häufig <sup>3</sup>       |
|   | Hyperglykämie   | Gelegentlich <sup>4</sup> |
| Psychiatrische Erkrankungen             | Angustzustände  | Gelegentlich              |
|   | Schlafstörungen   | Gelegentlich              |
|   | Verhaltensveränderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)   | Selten                    |
|   | Depression, Aggressivität (überwiegend bei Kindern)   | Nicht bekannt             |
| Erkrankungen des Nervensystems          | Kopfschmerzen   | Sehr häufig <sup>1</sup>  |
|   | Tremor  | Gelegentlich              |
| Augenerkrankungen                       | Katarakt  | Gelegentlich              |
|   | Glaukom   | Selten <sup>4</sup>       |
|   | Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt   | Nicht bekannt             |

|  |   |                            |
|--|---|----------------------------|
|  | 4.4)  |                            |
| Herzerkrankungen   | Palpitationen   | Gelegentlich               |
|  | Tachykardie   | Gelegentlich               |
|  | Herzrhythmusstörungen (einschließlich supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolen) | Selten                     |
|  | Vorhofflimmern  | Gelegentlich               |
|  | Angina pectoris   | Gelegentlich               |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nasopharyngitis   | Sehr häufig <sup>2,3</sup> |
|  | Rachenreizung   | Häufig                     |
|  | Heiserkeit/Dysphonie  | Häufig                     |
|  | Sinusitis   | Häufig <sup>1,3</sup>      |
|  | Paradoxe Bronchospasmus   | Selten <sup>4</sup>        |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Kontusionen   | Häufig <sup>1,3</sup>      |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen     | Muskelkrämpfe   | Häufig                     |
|  | Traumatische Frakturen  | Häufig <sup>1,3</sup>      |
|  | Arthralgie  | Häufig                     |
|  | Myalgie   | Häufig                     |

- 1 Häufig unter Placebo angegeben  
2 Sehr häufig unter Placebo angegeben  
3 Über 3 Jahre in einer COPD-Studie angegeben  
4 Siehe Abschnitt 4.4.  
5 Siehe Abschnitt 5.1.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Behandlung mit  $\beta_2$ -Agonisten wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen wurden angegeben, sie sind aber meist vorübergehend und klingen unter einer regelmäßigen Therapie wieder ab.

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen können paradoxe Bronchospasmen mit einem unmittelbaren Anstieg an pfeifendem Atmen und Atemnot nach der Anwendung einhergehen. Paradoxe Bronchospasmen sollen sofort mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Die Anwendung von AirFluSal Forspiro sollte unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Behandlung begonnen werden.

Aufgrund der Fluticasonpropionat-Komponente können bei manchen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soor) im Mund- und Rachenraum sowie in seltenen Fällen in der Speiseröhre auftreten. Sowohl die Heiserkeit als auch die Inzidenz einer Candidiasis können verringert werden, wenn nach Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Eine symptomatische Candidiasis des Mund- und Rachenraums kann mit topischen Antimykotika unter Fortsetzung der Anwendung von Salmeterol/Fluticason behandelt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Nebenwirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angstzustände, Schlafstörungen und Verhaltensveränderungen 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
Österreich  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu einer Überdosierung von AirFluSal Forspiro vor; die Daten zu einer Überdosierung der beiden Einzelwirkstoffe sind jedoch nachstehend angegeben:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung von Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit AirFluSal Forspiro aufgrund einer Überdosierung der Betaagonisten-Komponente des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte eine geeigneten Steroid-Ersatztherapie in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, daher sollte der Plasmakaliumspiegel überwacht werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

**Akute Überdosierung:** Die akute Inhalation von Fluticasonpropionat in Dosierungen über den empfohlenen kann zu einer zeitweiligen Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion führen. Dies erfordert keine Notfallmaßnahmen, da sich die Nebennierenrindenfunktion innerhalb einiger Tage erholt, wie durch Messungen der Plasmacortisolspiegel belegt wurde.

**Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat:** Die adrenale Reserve sollte 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.

Im Falle einer sowohl akuten als auch chronischen Überdosierung von Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit AirFluSal Forspiro trotzdem in einer zur Symptomkontrolle geeigneten Dosierung fortgesetzt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Adrenergika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Wirkstoffen, ausgenommen Anticholinergika ATC-Code: R03AK06

#### Wirkmechanismus

AirFluSal Forspiro enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben. Die jeweiligen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe werden im Folgenden besprochen:

#### **Salmeterol:**

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden)  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt über mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten in den empfohlenen Dosierungen.

#### **Fluticasonpropionat:**

Das Glukokortikoid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antiphlogistische Wirkung in den Lungen. Dies führt zu einer Abnahme der Asthmasymptome und –exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

#### **Klinische Studien bei Asthma**

In einer 12-monatigen Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) bei 3416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat (FP) mit denen des inhalativen Kortikosteroids Fluticasonpropionat allein verglichen, um zu prüfen, ob die Zielkriterien für das Asthmanagement erreichbar sind. Die Dosis wurde alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer **\*\*vollständigen Asthmakontrolle** oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die GOAL-Studie zeigte, dass unter der Behandlung mit Salmeterol/FP mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als mit dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) allein und diese Kontrolle bei einer niedrigeren Kortikosteroiddosis erzielt wurde.

*\*Gute Asthmakontrolle* wurde mit Salmeterol/FP schneller erreicht als mit dem ICS allein. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine *gute Asthmakontrolle* über eine Woche erreichten, betrug in der mit Salmeterol/FP behandelten Gruppe 16 Tage, in der ICS-Gruppe dagegen 37 Tage. In der Subgruppe der steroidnaiven Patienten betrug die Behandlungszeit bis zu einer *guten Asthmakontrolle* über eine Woche bei den mit Salmeterol/FP behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten dagegen 23 Tage.

Die Gesamtergebnisse der Studien zeigten:

| <b>Prozentsatz der Patienten, die über 12 Monate eine *gute Asthmakontrolle (WC) bzw. **vollständige Asthmakontrolle (TC) erreichten</b> |                      |           |           |           |
|--|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Behandlung vor der Studie</b>   | <b>Salmeterol/FP</b> |           | <b>FP</b> |           |
|  | <b>WC</b>            | <b>TC</b> | <b>WC</b> | <b>TC</b> |
| <b>Kein ICS</b> (nur SABA)   | 78%                  | 50%       | 70%       | 40%       |
| <b>Niedrig dosiertes ICS</b> ( $\leq 500 \mu\text{g}$ BDP oder Äquivalent/Tag)   | 75%                  | 44%       | 60%       | 28%       |
| <b>Mittelhoch dosiertes ICS</b> ( $> 500\text{-}1000 \mu\text{g}$ BDP oder Äquivalent/Tag)   | 62%                  | 29%       | 47%       | 16%       |
| <b>Gepoolte Ergebnisse bei den 3 Dosisstufen</b>   | 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 SABA 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 keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

\*\*Vollständige Asthmakontrolle: keine Symptome, keine Anwendung von SABA, 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 zeigen, dass Salmeterol/Fluticason 50/100 Mikrogramm zweimal täglich als initiale Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma, für die eine schnelle Asthmakontrolle als wesentlich erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie bei 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter  $\geq 18$  Jahren wurden die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Inhalationen von Salmeterol/FP zweimal täglich (doppelte Dosis) über zwei Wochen geprüft. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/FP für bis zu 14 Tage im Vergleich zu einer Inhalation zweimal täglich zu einem geringfügigen Anstieg der durch  $\beta$ -Agonisten verursachten Nebenwirkungen (Tremor: 1 Patient [1 %] vs. 0; Palpitationen: 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] vs. 1 [ $< 1$  %]) führte. Bei den Nebenwirkungen des inhalativen Kortikosteroids wurde eine ähnliche Inzidenz beobachtet (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] vs. 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]). Der geringfügige Anstieg der durch  $\beta$ -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägige) inhalative Kortikosteroidtherapie benötigen, eine Verdoppelung der Dosierung von AirFluSal Forspiro in Erwägung gezogen wird.

In Studie SAM101667, bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma, zeigte sich die Kombination von Salmeterol/FP in Bezug auf Symptomkontrolle und

Lungenfunktion gleichermaßen wirksam wie eine Verdoppelung der Dosis von FP. Diese Studie war nicht zur Untersuchung der Auswirkung auf Exazerbationen konzipiert.

### Klinische Studien bei COPD

TORCH war eine 3-jährige Studie zur Beurteilung der Wirkung einer Behandlung mit Salmeterol/FP 50/500 µg zweimal täglich, Salmeterol 50 µg zweimal täglich, FP 500 µg zweimal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. COPD-Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert < 60 % des Normwertes (vor Bronchodilatatorgabe) wurden randomisiert und einer doppelblinden Studienmedikation zugewiesen. Die Patienten durften während der Studie ihre übliche COPD-Therapie fortsetzen, mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikosteroide, langwirksamer Bronchodilatoren und einer Langzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden. Nach 3 Jahren wurde für alle Patienten unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation abgesetzt hatten, der Überlebensstatus bestimmt. Der primäre Endpunkt war die Abnahme der Gesamtmortalität nach 3 Jahren für Salmeterol/FP vs. Placebo.

|  | <b>Placebo<br/>N = 1524</b> | <b>Salmeterol 50<br/>N = 1521</b> | <b>FP 500<br/>N = 1534</b>     | <b>Salmeterol/FP<br/>50/500<br/>N = 1533</b> |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Gesamtmortalität nach 3 Jahren</b>  |                             |                                   |                                |  |
| Anzahl der Todesfälle (%)  | 231<br>(15,2 %)             | 205<br>(13,5 %)                   | 246<br>(16,0 %)                | 193<br>(12,6 %)                              |
| Hazard Ratio vs. Placebo (KIs)<br>p-Wert   | N/A                         | 0,879<br>(0,73, 1,06)<br>0,180    | 1,060<br>(0,89, 1,27)<br>0,525 | 0,825<br>(0,68, 1,00)<br>0,052 <sup>1</sup>  |
| Hazard Ratio Salmeterol/FP 50/500 vs. Einzelkomponenten (KIs)<br>p-Wert  | N/A                         | 0,932<br>(0,77, 1,13)<br>0,481    | 0,774<br>(0,64, 0,93)<br>0,007 | N/A  |
| <sup>1</sup> Nicht signifikanter p-Wert nach Berücksichtigung von 2 Interimsanalysen zum Vergleich der primären Wirksamkeitsvariable aus einer nach Raucherstatus stratifizierten Log-Rang-Analyse |                             |                                   |                                |  |

Es bestand sich ein Trend zugunsten eines besseren 3-Jahres-Überlebens bei den mit Salmeterol/FP behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo, der jedoch das statistische Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  nicht erreichte.

Der Prozentsatz der Patienten, die innerhalb von 3 Jahren an COPD-bedingten Ursachen verstarben, betrug 6,0 % unter Placebo, 6,1 % unter Salmeterol, 6,9 % unter FP und 4,7 % unter Salmeterol/FP.

Die mittlere Anzahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen wurde unter der Behandlung mit Salmeterol/FP im Vergleich zur Behandlung mit Salmeterol, FP oder Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate in der Salmeterol/FP-Gruppe 0,85 im Vergleich zu 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 in der Placebogruppe). Dies entspricht einer Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen von 25 % (95%-KI: 19 % bis 31 %;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo, von 12 % im Vergleich zu Salmeterol

(95%-KI: 5 % bis 19 %,  $p = 0,002$ ) und von 9 % im Vergleich zu FP (95%-KI: 1 % bis 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol und FP reduzierten die Exazerbationsraten im Vergleich zu Placebo signifikant um 15 % (95%-KI: 7 % bis 22 %,  $p < 0,001$ ) bzw. um 18 % (95%-KI: 11 % bis 24 %,  $p < 0,001$ ).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), verbesserte sich im Vergleich zu Placebo unter allen aktiven Behandlungen. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre betrug für Salmeterol/Fluticason im Vergleich zu Placebo -3,1 Einheiten (95%-KI: -4,1 bis -2,1;  $p < 0,001$ ), im Vergleich zu Salmeterol -2,2 Einheiten ( $p < 0,001$ ) und im Vergleich zu FP -1,2 Einheiten ( $p = 0,017$ ). Eine Abnahme um 4 Einheiten wurde als klinisch relevant bewertet.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis angegebenen Pneumonie betrug 12,3 % unter Placebo, 13,3 % unter Salmeterol, 18,3 % unter FP und 19,6 % unter Salmeterol/FP (Hazard Ratio für Salmeterol/FP vs. Placebo: 1,64, 95%-KI: 1,33 bis 2,01,  $p < 0,001$ ). Ein Anstieg pneumoniebedingter Todesfälle wurde nicht beobachtet; die Zahl der Todesfälle unter der Behandlung, die primär als pneumoniebedingt gewertet wurden, betrug 7 unter Placebo, 9 unter Salmeterol, 13 unter FP und 8 unter Salmeterol/FP. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wahrscheinlichkeit von Knochenfrakturen (5,1 % unter Placebo, 5,1 % unter Salmeterol, 5,4 % unter FP und 6,3 % unter Salmeterol/FP; Hazard Ratio für Salmeterol/FP vs. Placebo: 1,22, 95%-KI: 0,87 bis 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebokontrollierte klinische Studien über 6 und 12 Monate zeigten, dass die regelmäßige Anwendung von Salmeterol/FP 50/500 Mikrogramm die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot sowie die Anwendung einer Bedarfsmedikation reduziert.

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Design zum Vergleich der Wirkung von Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich (eine in der Europäischen Union nicht zur Behandlung der COPD zugelassene Dosis) mit der von Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich auf die Jahresrate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-Wert unter 50 % des Normwertes und Exazerbationen in der Vorgeschichte. Mittelschwere/schwere Exazerbationen waren definiert als Symptomverschlechterung, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder eine stationäre Behandlung erforderte.

Die Studien hatten eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der alle Patienten eine unverblindete Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 erhielten, um die Pharmakotherapie der COPD zu standardisieren und die Erkrankung vor der Randomisierung zur verblindeten Gabe der Studienmedikation über 52 Wochen zu stabilisieren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 (ITT-Gesamtpopulation  $n = 776$ ) oder Salmeterol (ITT-Gesamtpopulation  $n = 778$ ) zugewiesen. Vor der Run-in-Phase setzten die Patienten ihre bisherigen COPD-Medikamente mit Ausnahme kurzwirksamer Bronchodilatoren ab. Die gleichzeitige Anwendung von inhalierten langwirksamen Bronchodilatoren ( $\beta_2$ -Agonisten und Anticholinergika), von Ipratropium/Salbutamol-Kombinationspräparaten, von oralen  $\beta_2$ -Agonisten und von Theophyllin war während der Behandlungsphase nicht erlaubt. Orale Kortikosteroide und Antibiotika zur Akutbehandlung von COPD-Exazerbationen waren unter Beachtung spezifischer Richtlinien für die Anwendung erlaubt. Während der Studien wendeten die Patienten Salbutamol als Bedarfsmedikation an.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 zu einer signifikant niedrigeren Rate mittelschwerer/schwerer COPD-Exazerbationen pro Jahr führte als die Behandlung mit Salmeterol (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53 pro Patient pro Jahr,

relatives Risiko 0,70, 95%-KI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patient pro Jahr, relatives Risiko 0,70, 95%-KI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsparameter (Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation, Exazerbationsrate mit Notwendigkeit einer oralen Kortikosteroidtherapie pro Jahr und FEV<sub>1</sub> vor der Inhalation am Morgen) fielen signifikant zugunsten von Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich versus Salmeterol aus. Die Nebenwirkungsprofile waren mit Ausnahme der höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidiasis und Dysphonie) in der mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe ähnlich wie in der Salmeterol-Gruppe. Pneumoniebedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 55 (7 %) Patienten in der mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe und bei 25 (3 %) Patienten in der Salmeterol-Gruppe angegeben. Die erhöhte Inzidenz der unter Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich gemeldeten Pneumonien war von ähnlicher Größenordnung wie die Inzidenz, die nach Behandlung mit Salmeterol/FP 50/500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie angegeben wurde.

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

Die SMART-Studie war eine 28-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie in den USA, in der nach Randomisierung 13.176 Patienten Salmeterol (50 µg zweimal täglich) und 13.179 Patienten Placebo erhielten, jeweils zusätzlich zu ihrer üblichen Asthmatherapie. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die  $\geq 12$  Jahre alt waren, Asthma hatten und derzeit eine Asthmamedikation erhielten (jedoch keinen LABA). Die Anwendung von ICS bei Eintritt in die Studie wurde dokumentiert, war jedoch in der Studie nicht erforderlich. Der primäre Endpunkt der SMART-Studie war die kombinierte Zahl der asthmabedingten Todesfälle und asthmabedingten lebensbedrohlichen Komplikationen.

Die wichtigsten Ergebnisse der SMART-Studie: primärer Endpunkt

| Patientengruppe                                      | Anzahl primärer Endpunktereignisse/Anzahl der Patienten |                | Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervalle) |
|--|---|----------------|--|
|  | Salmeterol  | Placebo        |  |
| Alle Patienten                                       | 50/13,176   | 36/13,179      | 1,40 (0,91, 2,14)                          |
| Patienten, die inhalative Steroide anwendeten        | 23/6,127  | 19/6,138       | 1,21 (0,66, 2,23)                          |
| Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten | 27/7,049  | 17/7,041       | 1,60 (0,87, 2,93)                          |
| <b>Afroamerikanische Patienten</b>                   | <b>20/2,366</b>   | <b>5/2,319</b> | <b>4,10 (1,54, 10,90)</b>                  |

(Die Angaben zum Risiko in Fettdruck sind bei 95 % signifikant.)

Wichtigste Ergebnisse aus der SMART-Studie, aufgeschlüsselt nach Anwendung inhalativer Steroide bei Eintritt in die Studie: sekundäre Endpunkte

|   | Anzahl sekundärer Endpunktereignisse/Anzahl der Patienten |               | Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervalle) |
|---|---|---------------|--|
|   | Salmeterol  | Placebo       |  |
| Asthmabedingte Todesfälle   |   |               |  |
| Patienten, die inhalative Steroide anwendeten                               | 10/6127   | 5/6138        | 2,01 (0,69, 5,86)                          |
| Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten                        | 14/7049   | 6/7041        | 2,28 (0,88, 5,94)                          |
| Kombinierte asthmabedingte Todesfälle oder lebensbedrohliche Komplikationen |   |               |  |
| Patienten, die inhalative Steroide anwendeten                               | 16/6127   | 13/6138       | 1,24 (0,60, 2,58)                          |
| <b>Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten</b>                 | <b>21/7049</b>  | <b>9/7041</b> | <b>2,39 (1,10, 5,22)</b>                   |
| Asthmabedingter Tod   |   |               |  |
| Patienten, die inhalative Steroide anwendeten                               | 4/6127  | 3/6138        | 1,35 (0,30, 6,04)                          |
| Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten                        | 9/7049  | 0/7041        | *  |

(\*= konnte nicht berechnet werden, da in der Placebogruppe keine solchen Ereignisse auftraten. Die Angaben zum Risiko in Fettdruck sind bei 95 % signifikant. Die sekundären Endpunkte in der obigen Tabelle erreichten in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte „Tod oder lebensbedrohliches Ereignis jeglicher Ursache“, „Todesfälle jeglicher Ursache“ oder „Hospitalisierung jeglicher Ursache“ erreichten in der Gesamtpopulation keine statistische Signifikanz.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der Beurteilung der Pharmakokinetik kann jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

### Salmeterol:

Da Salmeterol lokal in der Lunge wirkt, geben die Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die Pharmakokinetik von Salmeterol liegen außerdem nur begrenzte Daten vor, 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:

#### Resorption:

Die absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Fluticasonpropionat nach Einzelgabe an gesunde Probanden liegt im Bereich von etwa 5-11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma oder COPD wurde eine geringere systemische Exposition gegenüber inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet.

Die systemische Resorption erfolgt hauptsächlich über die Lungen und verläuft anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vorsystemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, so dass sich eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1 % ergibt. Mit Erhöhung der inhalierten Dosis kommt es zu einem linearen Anstieg der systemischen Exposition.

#### Verteilung:

Die Verteilung von 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 %.

#### Biotransformation:

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem systemischen Blutkreislauf entfernt. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäure-Metaboliten. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

#### Elimination:

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % werden hauptsächlich in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unverändertem Wirkstoff in die Fäzes ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit separat verabreichtem Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Glukokortikosteroide Fehlbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht relevant zu sein. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salmeterolxinafoat ergaben nur bei hoher Exposition Hinweise auf eine embryofetale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die mit bekannten glukokortikosteroidinduzierten Anomalien verbunden sind, eine Zunahme von Transpositionen der Nabelschnurarterie (Arteria umbilicaris) sowie einer unvollständigen Ossifikation des Os occipitale beobachtet.

## **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**

Die Kunststoffmaterialien des Inhalators sind:

Acrylnitril-Butadien-Styrol, Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polyoxymethylen und Polybutylen-Terephthalat.

Inhalationsgerät aus Kunststoff, das eine Blisterpackung aus OPA/Al/PVC-Al mit 60 einzeldosierten Dosen der Pulvermischung enthält.

1, 2 oder 3 Geräte mit je 60 Dosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm, Z.Nr.: 135874

AirFluSal Forspiro 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm, Z.Nr.: 135875

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.10.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten