ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoreeda 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation, Suspension
Zoreeda 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder einzelne Sprühstoß Zoreeda enthält:
25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 125 Mikrogramm oder 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (abgegeben aus dem Mundstück). Dies entspricht einer aus dem Mundrohr abgegebenen Menge von 21 Mikrogramm Salmeterol und 110 Mikrogramm oder 220 Mikrogramm Fluticasonpropionat (abgegebene Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Der Behälter enthält eine weiße homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zoreeda ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparates (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zoreeda ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die verordnete Dosisstärke Zoreeda weiter optimal wirkt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigst möglichen Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt einen Test mit inhalativem Kortikosteroid allein umfassen.** Patienten, die einen langwirksamen Beta2-

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

Patienten sollten die Dosisstärke von Zoreeda erhalten, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält.

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass etwa die halbe Tagesdosis Fluticasonpropionat (in Mikrogramm) bei Asthmapatienten so wirksam ist wie die ganze Tagesdosis anderer inhalativer Steroide. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten angemessene Dosierungen eines Beta2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verschrieben werden.

Empfohlene Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 125 Mikrogramm Fluticasonpropionat.
- 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Waren 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 Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Zoreeda ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale.

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

Es kann eine Inhalationshilfe wie Volumatic oder AeroChamber Plus oder eine andere Inhalationshilfe (abhängig von den nationalen Richtlinien) verwendet werden. Pharmakokinetische Daten nach Verabreichung einer Einzeldosis haben gezeigt, dass sich die systemische Exposition gegenüber Salmeterol und Fluticasonpropionat ändern kann, wenn verschiedene Inhalationshilfen verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten müssen in der ordnungsgemäßen Verwendung und Pflege ihres Inhalationsgeräts, ihrer Inhalierhilfe und deren Anwendung geschult werden, um die optimale Verabreichung des eingeatmeten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Patienten sollten stets die gleiche Inhalierhilfe verwenden, da sich bei einem Wechsel zwischen verschiedenen Inhalierhilfen die in die Lunge abgegebene Dosis ändern könnte (siehe Abschnitt 4.4).

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

Spezielle Patientengruppen

Es besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzupassen. Über die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Hinweise für den Anwender

Patienten sollen in der ordnungsgemäßen Anwendung ihres Inhalationsgeräts geschult werden (siehe Gebrauchsinformation).

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

Test des Inhalationsgeräts

Vor der ersten Anwendung müssen die Patienten die Schutzkappe vom Mundrohr abziehen, indem leicht an beiden Seiten der Kappe gedrückt wird. Schütteln Sie das Inhalationsgerät kräftig, halten Sie das Inhalationsgerät dann zwischen den Fingern und dem Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück und geben Sie 4 Sprühstöße in die Luft ab, um sicherzustellen, dass es funktioniert. Das Inhalationsgerät muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß geschüttelt werden. Wenn das Inhalationsgerät eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundrohr abzuziehen, der Patient sollte das Inhalationsgerät kräftig schütteln und zwei Sprühstöße in die Luft abgeben.

Art der Verabreichung

1. Die Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe abziehen.
2. Die Patienten sollten das Inhalationsgerät innen und außen, einschließlich des Mundstücks auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern überprüfen.
3. Die Patienten sollten das Inhalationsgerät gut schütteln, um sicherzustellen, dass alle losen Fremdkörper entfernt werden, und dass der Inhalt des Inhalationsgeräts gleichmäßig vermischt wird.
4. Die Patienten sollten das Inhalationsgerät aufrecht zwischen Finger und Daumen, mit dem Daumen auf der Basis, unter dem Mundstück halten.
5. Die Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen und dann das Mundstück mit ihren Lippen fest umschließen. Patienten sollten angewiesen werden nicht auf das Mundstück zu beißen.
6. Während des Einatmens durch den Mund sollten die Patienten den Wirkstoffbehälter fest nach unten drücken, um Zoreeda freizusetzen, während sie gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmen.
7. Patienten sollten den Atem anhalten und währenddessen das Mundstück vom Mund absetzen und den Finger oben vom Wirkstoffbehälter nehmen. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für einen zweiten Sprühstoß sollten die Patienten das Inhalationsgerät weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor sie die Schritte 3. bis 7. wiederholen.
9. Die Patienten sollten sofort die Schutzkappe des Mundstücks, in der richtigen Ausrichtung, durch festen Druck zurück auf das Mundstück setzen, bis diese in der richtigen Position einrastet. Die Schutzkappe erfordert keine übermäßige Kraftanstrengung und rastet in der richtigen Position ein.

WICHTIG

Patienten sollten sich für die Schritte 5., 6. und 7. Zeit nehmen. Es ist wichtig, dass die Patienten kurz vor dem Auslösen des Inhalators beginnen so langsam wie möglich zu atmen. Die Patienten sollten für die ersten Male vor einem Spiegel üben. Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben vom Inhalationsgerät oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollten sie noch einmal bei Schritt 3. beginnen.

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

Patienten sollten daran denken, sich rechtzeitig einen Ersatz für Ihren Inhalator zu besorgen, sobald das Zählwerk die Zahl „40“ zeigt und die Farbe auf der Dosisanzeige von Grün auf Rot wechselt, um die Weiterversorgung sicherzustellen. Sobald auf der Anzeige „0“ erscheint, ist das Inhalationsgerät nicht mehr anzuwenden, da jeder verbleibende Sprühstoß möglicherweise nicht mehr die erforderliche Dosis enthält. Niemals versuchen, die Zahlen auf der Anzeige zu ändern oder das Zählwerk vom

Inhalationsgerät zu trennen. Die Anzeige kann nicht zurückgesetzt werden und ist fest mit dem Inhalationsgerät verbunden.

Reinigung

Ihr Inhalationsgerät sollte mindestens einmal pro Woche gereinigt werden.

1. Ziehen Sie die Schutzkappe ab.
2. Trennen Sie den Wirkstoffbehälter nicht vom Mundrohr.
3. Wischen Sie das Mundstück und das Mundrohr innen und außen mit einem trockenen Tuch, Taschentuch oder Wattestäbchen ab.
4. Setzen Sie die Schutzkappe erneut in der richtigen Position auf. Dazu ist kein großer Kraftaufwand erforderlich, die Schutzkappe sollte mit einem hörbaren Klicken in die richtige Position einrasten.

LEGEN SIE DEN METALLBEHÄLTER NICHT IN WASSER.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose sowie bei Pilzinfektionen, viralen oder

anderen Atemwegsinfektionen mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte bei Bedarf umgehend eingeleitet werden.

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

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Paradoxe Bronchospasmen sprechen auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und sollten umgehend behandelt werden. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat sollte in diesem Fall 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.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verordnet werden. Diese Effekte sind allerdings viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein und seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe Unterüberschrift „Kinder und Jugendliche“ weiter unten für Informationen zu den systemischen Wirkungen von inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Fluticasonpropionat-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 Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung einer Inhalierhilfe zusammen mit einem Inhalationsgerät die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann. Pharmakokinetische Daten nach einer Einmalanwendung haben gezeigt, dass die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat bei Anwendung der Volumatic Inhalierhilfe mit Zoreeda bis auf das Doppelte gegenüber der Anwendung mit der AeroChamber Plus Inhalierhilfe ansteigen kann.

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

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

Pneumonie bei COPD-Patienten

Im Rahmen einer 3-jährigen Studie wurden bei Patienten mit COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), die Salmeterol und Fluticasonpropionat als mittels Diskus verabreichtem Kombinationspräparat erhalten hatten, vermehrt Infektionen der unteren Atemwege (insbesondere Lungenentzündung und Bronchitis) im Vergleich zu Placebo-Gruppe berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einer 3-jährigen COPD-Studie zeigte sich, dass bei älteren Patienten, bei Patienten mit niedrigerem *Body Mass Index* ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ des Normwertes) das größte Risiko eine Pneumonie zu entwickeln bestand, unabhängig von der Behandlung. Die Ärzte sollten die mögliche Entwicklung einer Pneumonie, sowie anderer Infektionen der unteren Atemwege bei Patienten mit COPD besonders im Auge behalten, da sich die klinischen Anzeichen solcher Infektionen und eine Exazerbation häufig überlappen. Falls bei einem Patienten mit schwerer COPD bereits eine Pneumonie aufgetreten ist, so sollte die Behandlung mit Zoreeda überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoreeda wurde in Patienten mit COPD nicht bewiesen, daher ist Zoreeda nicht für die Anwendung an Patienten mit COPD indiziert.

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

Jugendliche

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

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Jugendlichen, die eine Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid erhalten, regelmäßig zu überprüfen.

Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann, reduziert werden.

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 (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beta-Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder antagonisieren. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Aufgrund einer Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann es zu einer möglicherweise schwerwiegenden Hypokaliämie kommen. Besondere Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma geboten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen betaadrenergen Arzneimitteln 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 signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen keine entsprechenden Informationen vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

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 %. Dadurch reduzierte sich das Kortisol im Plasma stärker, verglichen mit Fluticasonpropionat alleine. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol und Cobicistat-haltigen 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. Diese Kombinationen sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral/einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) führte bei 15 gesunden Freiwilligen über 7 Tage zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität nach der Verabreichung von Beta-2-Rezeptoragonisten und Glucocorticosteroiden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

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

Studien belegen, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten in die Milch von Rattenweibchen übergehen.

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

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung beim Menschen vor. In Tierstudien fanden sich jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität.

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat eine verschwommene Sicht auftreten kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Salmeterol und Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension Salmeterol und Fluticasonpropionat enthält, können Nebenwirkungen erwartet werden, die nach Art und Schweregrad mit jedem der beiden Wirkstoffe einhergehen. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gleichzeitigen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($< 1/10.000, < 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie	Häufig ^{1,3}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Ösophageale Candidiasis	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	
	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	Gelegentlich
	Atembeschwerden (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Atembeschwerden (Bronchospasmus)	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und	Hypokaliämie	Häufig ³

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (vorwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (besonders bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom,	Selten ⁴
	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt ⁴
Herzkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Rachenreizung	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kontusionen	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1,3}
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

1. unter Placebo häufig berichtet
2. unter Placebo sehr häufig berichtet
3. in einer 3-jährigen COPD-Studie berichtet,

4. siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta2-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

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

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

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Jugendlichen können auch Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

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

Salmeterol

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindelgefühl, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat aufgrund einer Überdosierung des Beta-Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikosteroid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, weshalb die Kaliumspiegel im Serum kontrolliert werden sollten. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Fluticasonpropionat

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Zoreeda enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt.

Salmeterol

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) Beta-2-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame Beta-2-Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat

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 Kortikosteroidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Asthma-Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat

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 Kortikosteroid (Fluticasonpropionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer ****vollständigen Asthmakontrolle** oder der Maximaldosis der

Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikosteroid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikosteroiddosis erreicht.

*Eine *gute Asthmakontrolle* wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat schneller als mit inhalativem Kortikosteroid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine *gute Asthmakontrolle* über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol/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 *guten 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 (GK) und **Vollständige Asthmakontrolle (VK) erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	GK	VK	GK	VK
Keine ICS (nur SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS ($\leq$ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere dosierte ICS (> 500 - 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; entspricht bis zu 2 Tagen mit einem Symptom-Score größer als 1 (Symptom-Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Tageszeitraum hinweg“), Anwendung von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) an bis zu 2 Tagen und bei bis zu 4 Ereignissen/Woche, kein morgentlicher expiratorischer Spitzenfluss von weniger als 80 % des Sollwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen Beta2-Agonisten (SABA), kein morgentlicher expiratorischer Spitzenfluss von weniger als 80 % des Sollwertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat, Druckgasinhalation, Suspension 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm bei 2-mal täglicher Inhalation als Initialbehandlung bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale, für die eine schnelle Asthmakontrolle als essenziell erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Beta-Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] *versus* 0;

Palpitationen: 6 [3 %] *versus* 1 [<1 %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] *versus* 1 [<1 %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] *versus* 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] *versus* 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch Beta-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 Kortikosteroidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

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

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

Es wurden zwei multizentrische Studien über 26 Wochen durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP versus FP alleine zu vergleichen. Eine Studie wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen (AUSTRI Studie), die andere bei Kindern im Alter von 4-11 Jahren (VESTRI Studie) durchgeführt. In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Patienten mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einem daraus resultierenden Spitalaufenthalt oder Asthma Exazerbation im letzten Jahr. Das primäre Ziel der beiden Studien war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) zu ICS Therapie (Salmeterol-FP) der alleinigen ICS Therapie (nur FP) im Vergleich unterlegen war in Bezug auf das Risiko von ernsthaften Asthmabedingten Vorfällen (Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, Tod). Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol-FP) der alleinigen ICS Therapie (nur FP) überlegen war in Bezug auf schwere Asthma Exazerbation (definiert als Verschlechterung von Asthma, das den Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage nötig macht, oder Krankenhausaufenthalt bzw. Aufsuchen einer Notfallambulanz wegen Asthma, wobei systemische Kortikosteroide benötigt wurden).

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleine (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleine (n = 3.101)
Zusammengefasster Endpunkt (Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP <i>versus</i> FP Hazard Ratio (95 % CI)	1,029 (0,638 - 1,662) ^a		1,285 (0,726 - 2,272) ^b	

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleine (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleine (n = 3.101)
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

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

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

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

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

Fluticasonpropionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

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

In der Asthmakohorte mit 5.362 ICS Expositionen im ersten Trimester der Schwangerschaft wurden 131 MCMs gefunden; bei 1.612 (30 %) FP oder Salmeterol-FP exponierten wurden 42 MCMs diagnostiziert. Die adjustierte *Odds Ratio* für MCMs, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurde, war 1,1 (95 % CI: 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 MCMs nach Exposition von FP *versus* Salmeterol-FP im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM quer durch alle Asthma Schweregrade reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 FP-exponierten Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit Ergebnissen einer Studie aus der *General Practice Research Database* mit 15.840 Schwangerschaften, die unabhängig von Asthma therapiert wurden (2,8 MCM Fälle pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Salmeterol

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

Fluticasonpropionat

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

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

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

Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 91 %.

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 Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren Effekte im Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glucocorticosteroide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität aufgezeigt. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die mit bekannten Glucocorticosteroid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositionen der Nabelarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für genetische Toxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer großen Anzahl von Tierspezies, die über Zeiträume von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxischen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Treibmittel: Norfluran (HFA 134a).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Schutzkappe durch festen Druck zurück auf das Mundrohr setzen, bis diese in ihrer Position einrastet.

Der Behälter enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht Temperaturen von über 50 °C aussetzen. Der Behälter sollte nicht durchbohrt, gewaltsam geöffnet oder verbrannt werden, auch wenn er leer zu sein scheint.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension besteht aus einem Aluminiumbehälter mit einem geeigneten Dosierventil und einem Kunststoff-Mundstück mit Schutzkappe mit Dosisanzeige in einem Beutel mit Trockenmittel.

Jeder Inhalator kann für 120 Sprühstöße verwendet werden.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension ist erhältlich in Packungsgrößen von 1 Dosier-Aerosol mit 120 Sprühstößen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zoreeda 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Dosis - Druckgasinhalation, Suspension:
Z.Nr.: 135937

Zoreeda 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Dosis - Druckgasinhalation, Suspension:
Z.Nr.: 135938

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07/01/2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04/08/2019

10. STAND DER INFORMATION

30.04.2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.