

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salflutin 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm
einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 47 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 231 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede abgegebene Dosis enthält bis zu 13,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Asthma bronchiale**

Salflutin ist indiziert für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und älter.

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

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

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

Zur Inhalation.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Salflutin, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der**

niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Kortikoid allein zu inhalieren. Patienten, die einen langwirksamen β_2 -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salflutin heruntertitriert werden, wenn nach Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von Salflutin verordnet werden, die eine für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigt, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen**Asthma bronchiale**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

- 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)
- oder
- 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)
- oder
- 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerem Asthma bronchiale (definiert als: Patienten mit täglichen Symptomen, mit täglicher Anwendung von Akutmedikation und mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle essentiell ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Salflutin in Form einer Initialbehandlung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.). Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und erwogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikoid allein reduziert werden kann. Während der schrittweisen Verringerung der Dosierung sollte der Patient regelmäßig kontrolliert werden.

Waren ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Salflutin ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Salflutin 50 Mikrogramm/

100 Mikrogramm ist nicht angemessen für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikoid allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten für die Dosierung bei Kindern im Alter unter 12 Jahren vor, so dass keine Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Spezielle Patientengruppen

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung von Salflutin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Anwendung des Inhalationsgeräts

Das Inhalationsgerät wird geöffnet und dadurch gespannt, indem der Hebel verschoben wird. Das Mundstück wird dann an den Mund gesetzt, so dass die Lippen es umschließen können. Die Einzeldosis kann dann inhaliert werden, und das Inhalationsgerät wird geschlossen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

Salflutin sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Inhalationsgeräte für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls jederzeit bei sich zu haben.

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

Während der Behandlung mit Salflutin 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 Salflutin verschlimmern.

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

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend von einem Arzt untersucht werden

sollte. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen.

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

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

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

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salflutin bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

Hyperglykämie

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

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salflutin sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Systemische Kortikoidwirkungen

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein und seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe den unteren Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren Information bezüglich systemischer Effekte von inhalativen Kortikoiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen zwischen 500 Mikrogramm und weniger als 1 000 Mikrogramm beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Die Vorteile einer Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) sollten den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern, aber Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, haben für einen bedeutsamen Zeitraum ein Risiko einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide als Notfalltherapie erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Diese Möglichkeit einer fortbestehenden Suppression sollte in Notfällen und in Situationen, die Stress auslösen können, bedacht werden, und eine angemessene Kortikoid-Therapie sollte in Betracht gezogen werden. Das Ausmaß der Einschränkung der Nebennierenfunktion

kann die Konsultation eines Spezialisten vor einer geplanten Operation erforderlich machen.

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

Pneumonie bei COPD-Patienten

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

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden. Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren

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

Sehstörung

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

Kinder und Jugendliche

Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) (typischerweise $\geq 1\,000$ Mikrogramm pro Tag) inhalieren. Systemische Effekte können auftreten, besonders, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung sowie seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression bei Kindern und Jugendlichen ein.

Es sollte in Erwägung gezogen werden, das Kind oder den Jugendlichen an einen Pädiater mit zusätzlicher Facharztausbildung in der Pneumologie zu überweisen.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikoid stehen, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Kortikoids sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

Sonstige Bestandteile

Salflutin enthält bis zu 13,3 mg Lactose-Monohydrat pro Einzeldosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder entgegenwirken. Die Anwendung von sowohl nicht selektiven als auch selektiven β -Blockern sollte vermieden werden, solange es keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen β -adrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)

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 (Ph.Eur.) erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bedingte, klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem

Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, im Vergleich mit Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol und cobicistathaltige Produkte, und moderaten CYP3A Inhibitoren, wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten in Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

SalmeterolPotente CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) zeigte bei

15 Probanden über 6 Tage eine geringe, aber nicht statistisch signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von Beta-2-Adrenozeptoragonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Salflutin bei schwangeren Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist, als jedwedes mögliche Risiko für den Fetus.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) und ihre Metaboliten in die Milch von laktierenden Ratten übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu

entscheiden, entweder abzustillen oder die Anwendung von Salflutin zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Da Salflutin Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) 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.

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie (bei COPD-Patienten)	Häufig ^{1,3,5}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Ösophageale Candidiasis	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	
	– Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	Gelegentlich
	– Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	– Atembeschwerden (Dyspnoe)	Gelegentlich
	– 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 Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig ³
	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Jugendlichen)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Jugendlichen)	Nicht bekannt

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt ⁴
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Irritation der Rachenschleimhaut	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Paradoxe Bronchospasmus	Selten ⁴
	Blutergüsse	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1,3}
	Arthralgien	Häufig
	Myalgien	Häufig

¹ unter Placebo häufig berichtet² unter Placebo sehr häufig berichtet³ in einer COPD Studie über 3 Jahre berichtet⁴ siehe Abschnitt 4.4⁵ siehe Abschnitt 5.1

Erläuterung zu bestimmten Nebenwirkungen

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salflutin sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Pädiatrische Population

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Salflutin aufgrund einer

Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, und deshalb sollten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung

Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wiederhergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)

Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikoid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikoid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

Sowohl in den Fällen einer akuten als auch bei chronischer Überdosierung mit Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) sollte die Behandlung mit Salflutin 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, ausschließlich Anticholinergika, ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Salflutin enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.), die verschiedene Wirkmechanismen haben. Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol

Salmeterol ist ein selektiver, langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des β_2 -Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Prüfungen mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3 416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) mit dem inhalativen Kortikoid (Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer ****vollständigen Asthmakontrolle** oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) mehr Patienten Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

***Gute Asthmakontrolle** wurde mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) schneller als mit inhalativem Kortikoid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine **gute Asthmakontrolle** über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten **guten Asthmakontrolle** bis zu einer individuellen **guten Asthmakontrolle** über eine Woche bei den mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame β_2 -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS ($\leq$ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Mittlere Dosis ICS (> 500 bis 1 000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

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

**Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten, nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

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

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] versus 0; Palpitationen: 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikoiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] versus 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] versus 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn

eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Klinische Prüfungen mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bei COPD-Patienten
 TORCH war eine 3-Jahres-Studie bei COPD Patienten zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit jeweils 2-mal täglicher Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50 Mikrogramm/ 500 Mikrogramm, Salmeterol 50 Mikrogramm, Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) (FP) 500 Mikrogramm oder von Placebo hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit. COPD Patienten mit FEV1 < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilators) als Ausgangswert wurden doppelblind randomisiert. Während der Studie war es den Patienten erlaubt, ihre übliche COPD Therapie anzuwenden, mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikoide, langwirksamer Bronchodilatoren und systemischer Dauertherapie mit Kortikoiden. Für alle Patienten wurde der Überlebensstatus nach 3 Jahren bestimmt, unabhängig von einem eventuellen Absetzen der Studienmedikation. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) versus Placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/500 N = 1 533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Anzahl Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard Ratio vs Placebo (KI)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-Wert	N/A	0,180	0,525	0,052 ¹
Hazard Ratio Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/500 vs. Einzelwirkstoffe (KI)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
p-Wert	N/A	0,481	0,007	

¹ Nicht signifikanter p-Wert, hinsichtlich des primären Endpunktes, nach Berücksichtigung von 2 Interimsanalysen im log-rank Test, stratifiziert nach Raucherstatus.

Es bestand ein Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die über 3 Jahre mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo, auch wenn das statistische Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ nicht erreicht wurde.

Der Prozentsatz an Patienten, die innerhalb von 3 Jahren an COPD bedingten Ursachen verstarben, betrug 6 % unter Placebo, 6,1 % unter Salmeterol, 6,9 % unter Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) und 4,7 % unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).

Die durchschnittliche Anzahl mittelschwerer und schwerer Exazerbationen pro Jahr war unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) signifikant reduziert, im Vergleich zur Behandlung mit Salmeterol, FP und Placebo (durchschnittliche Rate in der Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)-Gruppe 0,85 im Vergleich zu 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 unter Placebo). Dies schlägt sich nieder in einer Reduktion der Rate mittelschwerer und schwerer Exazerbationen um 25 % (95 %-Konfidenzintervall: 19 - 31 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo, um 12 % im Vergleich zu Salmeterol (95 %-Konfidenzintervall: 5 - 19 %; $p = 0,002$) und um 9 % im Vergleich zu FP (95 %-Konfidenzintervall: 1 - 16 %; $p = 0,024$). Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) reduzierten signifikant die Exazerbationsraten um 15 % (95 %-Konfidenzintervall: 7 - 22 %; $p < 0,001$) und entsprechend um 18 % (95 %-Konfidenzintervall: 11 - 24 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), wurde im Vergleich zu Placebo in allen 3 Verum-Behandlungsarmen verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) betrug -3,1 Einheiten (95 %-Konfidenzintervall: -4,1 bis -2,1; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo, -2,2 Einheiten im Vergleich zu Salmeterol ($p < 0,001$) und -1,2 Einheiten im Vergleich zu FP ($p = 0,017$). Eine Abnahme um vier Einheiten wird als klinisch relevant angesehen.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis berichteten Pneumonie betrug 12,3 % für Placebo, 13,3 % für Salmeterol, 18,3 % für FP und 19,6 % für Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) (Hazard ratio für Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) versus Placebo: 1,64, 95 %-Konfidenzintervall: 1,33 bis 2,01; $p < 0,001$). Es gab keinen Anstieg Pneumonie-assoziiierter Todesfälle; Todesfälle, die unter der Behandlung als primär Pneumonie-bedingt gewertet wurden, waren 7 unter Placebo, 9 unter Salmeterol, 13 unter FP und 8 unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen (5,1 % unter Placebo, 5,1 % unter Salmeterol, 5,4 % unter FP und 6,3 % unter Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.); Hazard ratio für Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) versus Placebo: 1,22, 95 %-Konfidenzintervall: 0,87 bis 1,72; $p = 0,248$).

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

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

Die Studien starteten mit einer vierwöchigen Run-in-Phase, in der alle Patienten open label Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 erhielten, um die COPD-Pharmakotherapie zu standardisieren und die Erkrankung vor Randomisierung auf eine verblindete Studienmedikation (Anwendung über 52 Wochen) zu stabilisieren. Die Patienten wurden im 1:1-Modus auf Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 (Gesamt ITT $n = 776$) oder Salmeterol (Gesamt ITT $n = 778$) randomisiert. Vor der Run-in-Phase setzten die Patienten die bisherige COPD-Medikation bis auf kurzwirksame Bronchodilatoren ab. Während des Behandlungszeitraums war die gleichzeitige Anwendung von inhalativen langwirksamen Bronchodilatoren (β_2 -Agonisten und Anticholinergika), von Kombinationsprodukten mit Ipratropium/Salbutamol, oralen β_2 -Agonisten und Theophyllin Präparaten nicht erlaubt. Orale Kortikoide und Antibiotika waren für die akute Behandlung von COPD-Exazerbationen unter Beachtung der speziellen Richtlinien zur Anwendung erlaubt. Salbutamol setzten die Patienten in den Studien als Bedarfsmedikation ein. Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) zu einer deutlich geringeren Rate von mittelschweren/schweren COPD Exazerbationen im Vergleich zu Salmeterol führte (SCO40043: 1,06 und 1,53/Patient pro Jahr bzw. relatives Risiko von 0,70, 95 %-KI: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59/Patient pro Jahr bzw. relatives Risiko von 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, die jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikoiden erforderte, und die morgendliche präbronchodilatatorische FEV1) fielen deutlich zu Gunsten der Behandlung mit zweimal täglich Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 Mikrogramm gegenüber Salmeterol aus. Die Nebenwirkungsprofile waren annähernd vergleichbar mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien

und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidiasis und Heiserkeit) in der mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe verglichen mit Salmeterol. Ereignisse, die mit einer Pneumonie in Zusammenhang standen, wurden für 55 (7 %) Patienten in der Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 Mikrogramm Gruppe mit zweimal täglicher Behandlung verglichen mit 25 (3 %) in der Salmeterol-Gruppe berichtet. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien bei Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/250 Mikrogramm zweimal täglich erreicht eine ähnliche Größenordnung wie die Pneumonie-Inzidenz in Folge der Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 50/500 Mikrogramm in der TORCH-Studie.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Die Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US-Studie, die die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu der üblichen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen untersuchte. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede beim primären Endpunkt der kombinierten Anzahl von atemwegsbedingten Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Ereignissen gab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle bei 13 176 Patienten, die mit Salmeterol behandelt wurden im Vergleich zu 3 Todesfällen bei 13 179 Patienten unter Placebo). Die Studie wurde nicht entwickelt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu bewerten, und nur 47 % der Probanden berichteten von der

Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu Studienbeginn.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP gegenüber FP allein bei Asthma

Zwei multizentrische 26-wöchige Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP im Vergleich zu FP allein zu vergleichen; die eine Studie mit erwachsenen und jugendlichen Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Studie bei Kindern im Alter von 4 - 11 Jahren (VESTRI-Studie). In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Studienteilnehmer mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhauseinweisungen oder Asthma-Exazerbationen im Vorjahr. Das primäre Ziel jeder Studie war zu bestimmen, ob der Zusatz von LABA zur ICS-Therapie (Salmeterol-FP) im Vergleich zur ICS-Therapie allein (FP) nicht unterlegen war im Hinblick auf das Risiko von schweren asthmabedingten Ereignissen (asthmabedingte Krankenhauseinweisungen, endotracheale Intubation und Tod). Ein sekundäres Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von ICS/LABA (Salmeterol-FP) der ICS-Therapie allein (FP) in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbationen überlegen ist (definiert als Verschlechterung von Asthma, mit zusätzlichem Bedarf an systemischen Kortikoiden für mindestens 3 Tage oder einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus oder in der Notaufnahme wegen Asthma, das zusätzlich mit systemischen Kortikoiden zu behandeln ist).

Insgesamt 11 679 und 6 208 Probanden wurden randomisiert und in den AUSTRI- und VESTRI-Studien entsprechend behandelt. Für den primären Endpunkt bezogen auf die Sicherheit wurde eine Nicht-Unterlegenheit in beiden Studien erreicht (siehe Tabelle unten).

Schwere asthmabedingte Ereignisse in den 26-wöchigen AUSTRI und VESTRI Studien

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP Allein (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP Allein (n = 3 101)
Kombinierter Endpunkt (asthmabedingte Krankenhauseinweisung, endotracheale Intubation oder Todesfälle)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95 %-KI)	1,029 (0,638 - 1,662) ^a		1,285 (0,726 - 2,272) ^b	
Todesfälle	0	0	0	0
Asthmabedingte Krankenhauseinweisung	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

^a Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 %-KI für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

^b Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 %-KI für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zeigten beide Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation für Salmeterol-FP im Vergleich zu FP, jedoch nur AUSTRI erfüllte statistische Signifikanz:

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

Kinder und Jugendliche

In der Studie SAM101667 bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma ist die Kombination von Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) ebenso wirksam wie die Verdoppelung von Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bezogen auf Symptomkontrolle und Lungenfunktion. Diese Studie war nicht dafür vorgesehen, die Wirkung auf Exazerbationen zu untersuchen.

Fluticasonpropionat (Ph.Eur.)haltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft

Eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich wurde durchgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen festzustellen und zwar nach Gabe von inhalativem FP allein und der Kombination Salmeterol-FP im ersten Trimester bezogen auf nicht-FP-haltige inhalative Kortikoide. In diese Studie wurde kein Placebo-Vergleichspräparat eingeschlossen.

In der Asthma-Kohorte von 5 362 Schwangerschaften unter ICS-Behandlung im ersten Schwangerschaftstrimester wurden 131 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert; 1 612 (30 %) Schwangere waren mit FP oder Salmeterol-FP behandelt worden, von denen 42 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert wurden. Die angepasste Odds Ratio für schwere angeborene Fehlbildungen, die nach einem Jahr diagnostiziert wurden, war 1,1 (95 %-KI: 0,5 - 2,3) für FP-exponierte vs. nicht-FP-, ICS-exponierte Schwangere mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 %-KI: 0,7 - 2,0) für Schwangere mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimester mit FP allein gegenüber Salmeterol-FP identifiziert. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen über den gesamten Schweregrad von Asthma reichte von 2,0 bis 2,9 bezogen auf 100 FP-exponierte Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer Studie von 15 840 Schwangerschaften ohne Asthma-Therapien in der General Practice Research Database (2,8 Ereignisse schwerer angeborener Fehlbildungen pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Salmeterol

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol liegen außerdem nur

Geometrisches mittleres Verhältnis [90 %-KI] für Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) vs. Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) Diskus im Vergleich bei Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen

Behandlung (Test vs. Ref)	Population	AUC	C _{max}
Salmeterol/Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) Diskus 50/100	Jugendliche/Erwachsene (≥ 12 Jahre)	1,52 [1,08 - 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]
Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) Diskus 100			

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 (Ph.Eur.)

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) bei Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 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 (Ph.Eur.) ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1 150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) 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 (Ph.Eur.) ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse, in der Daten aus 9 kontrollierten klinischen Prüfungen mit verschiedenen Inhalationsgeräten (Diskus, Dosier-Aerosol) ausgewertet wurden, die 350 Patienten mit Asthma im Alter von 4 bis 77 Jahren (174 Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren) umfassten, wurde für FP eine höhere systemische Exposition nach Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) Diskus 50/100 als im Vergleich zum Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) Diskus 100 beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichtem Salmeterol und Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) ableiten lassen, waren Effekte im Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologischen Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide 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 gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die bekanntermaßen mit Glukokortikoid-induzierten Fehlbildungen verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Hinterhauptbeins festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat (Ph.Eur.) haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus OPA/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/Papier in einem Inhalationsgerät mit Mundstück und Dosiszähler. Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln verpackt.

Jedes Inhalationsgerät enthält 60 Inhalationen.

Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln verfügbar, welche 1 x 60 Dosiseinheiten, 2 x 60 Dosiseinheiten, 3 x 60 Dosiseinheiten oder 10 x 60 Dosiseinheiten Salflutin enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Salflutin Inhalationsgerät setzt ein Pulver frei, das inhaliert wird und in die Lungen gelangt. Ein Zählwerk am Salflutin Inhalationsgerät zeigt die Zahl der noch verbleibenden Einzeldosen an. Ausführliche Bedienungshinweise sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen. Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterialien sollten entsprechend der nationalen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

97199.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
12.07.2018

Datum der Verlängerung der Zulassung
13.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig