

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rolenium 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Rolenium 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

***Rolenium** 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation*

Jede Einzeldosis **Rolenium** enthält

50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 24,677 mg Lactose-Monohydrat.

***Rolenium** 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation*

Jede Einzeldosis **Rolenium** enthält

50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 24,427 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Rolenium wird als Standardbehandlung von Asthma angewendet, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (langwirkender β_2 -Agonist und inhalative Kortikosteroide) angebracht ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend kontrolliert werden und die bei Bedarf kurzwirkende inhalative β_2 -Agonisten anwenden

oder

- Patienten, die bereits sowohl mit inhalativen Kortikosteroiden als auch mit langwirkenden β_2 -Agonisten ausreichend kontrolliert werden.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Rolenium wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine $FEV_1 < 60\%$ des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zur Inhalation

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

Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, um eine optimale Konzentration von **Rolenium** zu erhalten und diese nur auf medizinischen Rat zu ändern. **Die Dosis sollte so titriert werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. In den Fällen, in denen mit der niedrigsten zweimal täglich verabreichten Konzentration der Kombination eine Kontrolle der Symptome erreicht wird, kann im nächsten Schritt eine alleinige Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.** Alternativ können Patienten, die mit einem langwirkenden β_2 -Agonisten behandelt werden müssen, auf **Rolenium** einmal täglich titriert werden, wenn es nach Meinung des verordnenden Arztes zur Kontrolle der Erkrankung angebracht scheint. Bei einer einmal täglichen Verabreichung sollte die Dosis abends verabreicht werden, wenn der Patient in der Anamnese nächtliche Symptome aufweist. Weist der Patient in der Anamnese überwiegend tagsüber Symptome auf, sollte die Dosis morgens verabreicht werden.

Patienten sollten **Rolenium** in der Konzentration erhalten, die eine dem Schweregrad der Erkrankung angemessene Dosis Fluticasonpropionat enthält. Benötigt ein Patient Dosierungen, die außerhalb der empfohlenen Dosis liegen, sollten geeignete Dosen von β_2 -Agonisten und/oder Kortikosteroiden verschrieben werden.

Empfohlene Dosis:

Asthma

Erwachsene:

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

oder

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

Eine kurzzeitige Probebehandlung mit **Rolenium** kann bei Erwachsenen mit mittelschwerem persistierendem Asthma (definiert als: Patienten mit täglich auftretenden Symptomen, täglicher Anwendung eines Notfallmedikaments und mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als initiale Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. Bei diesen Fällen wird eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich als Anfangsdosis empfohlen. Sobald die Kontrolle des Asthmas erreicht wurde, sollte die Behandlung überprüft und eine stufenweise Reduzierung der Therapie auf eine alleinige Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Während der stufenweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten erforderlich.

Im Vergleich zu einer initialen Erhaltungstherapie mit inhalativem Fluticasonpropionat zeigte sich kein deutlicher Vorteil, wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt waren. Allgemein bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die First-Line-Therapie. **Rolenium** ist nicht zur Initialbehandlung von leichtem Asthma vorgesehen. Salmeterol/Fluticasonpropionat ist in der Stärke 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm nicht für Erwachsene mit schwerem Asthma geeignet. Bevor eine fixe Kombinationsdosis bei Patienten mit schwerem Asthma angewendet werden kann, wird die Festlegung einer angemessenen Dosis inhalativer Kortikosteroide empfohlen.

COPD

Erwachsene:

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

Besondere Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

Rolenium darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

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

Rolenium sollte nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome angewendet werden, für die schnell- und kurzwirkende Bronchodilatoren notwendig sind. Den Patienten sollte empfohlen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls stets mit sich zu führen.

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

Während der Behandlung mit **Rolenium** können schwerwiegende mit Asthma einhergehende unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten gebeten werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach dem Beginn einer Therapie mit **Rolenium** verschlechtern.

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

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmakontrolle kann möglicherweise lebensgefährlich sein und der Patient sollte sich umgehend einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Eine Steigerung der Kortikosteroid-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.

Sobald die Asthmasymptome unter Kontrolle gebracht wurden, kann eine Reduzierung der Dosis **Rolenium** in Betracht gezogen werden. Während der schrittweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten erforderlich. Die niedrigste wirksame Dosis **Rolenium** sollte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die Behandlung mit **Rolenium** sollte bei Patienten mit Asthma nicht aufgrund des Risikos einer Exazerbation abrupt abgebrochen werden. Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes heruntertitriert werden. Bei Patienten mit COPD kann ein Abbruch der Therapie mit einer symptomatischen Dekompensation einhergehen und sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist **Rolenium** 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.

Hohe Dosen **Rolenium** können in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen wie z.B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern sowie eine leichte vorübergehende Senkung der Kaliumkonzentration im Serum verursachen. **Rolenium** sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, nicht eingestellter Hypokaliämie oder bei

Patienten mit der Neigung zu einer niedrigen Kaliumkonzentration im Serum mit Vorsicht angewendet werden.

In sehr seltenen Fällen wurde von einem Anstieg des Glucosegehalts im Blut berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verordnung des Medikaments für Patienten mit Diabetes mellitus in der Anamnese berücksichtigt werden.

Wie bei einer anderen Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von **Rolenium** sollte 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 Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere wenn hohe Dosen über einen langen Zeitraum verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden. Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, abnehmende Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und sehr selten eine Reihe von psychologischen oder verhaltensbezogenen Wirkungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depressionen oder aggressives Verhalten (insbesondere bei Kindern). **Deshalb ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht wird und die Dosis inhalativer Kortikosteroide auf die niedrigste Dosismenge gesenkt wird, mit der eine wirksame Asthmakontrolle erreicht wird.**

Werden hohe Dosen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann dies bei Patienten zu einer adrenalen Suppression und einer akuten Nebenniereninsuffizienz führen. In sehr seltenen Fällen wurde bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm Fluticasonpropionat von einer adrenalen Suppression und Nebennierenkrise berichtet. Zu den Faktoren, die eine akute Nebennierenkrise begünstigen können, zählen Traumata, Operationen, Infektionen oder eine abrupte Reduzierung der Dosismenge. Die auftretenden Symptome sind normalerweise nicht eindeutig. Dazu zählen Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, eine Bewusstseinsintrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. In Stressphasen oder bei selektiven Operationen sollte eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Der Nutzen einer Therapie mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden senken. Jedoch kann bei Patienten, deren Therapie von oralen Steroiden auf Fluticasonpropionat umgestellt wird, das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve über einen langen Zeitraum bestehen bleiben. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Nebennierenrindenfunktion regelmäßig untersucht werden. Auch bei Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen Kortikosteroide als Notfallmedikament benötigten, kann ein Risiko bestehen. Die Möglichkeit einer zurückbleibenden Funktionsstörung sollte in Notfällen und in elektiven Situationen, die vermutlich Stress

verursachen können, stets berücksichtigt werden sowie eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Je nach Ausmaß der Nebennierenfunktionsstörung muss vor elektiven Maßnahmen der Rat eines Facharztes eingeholt werden.

Ritonavir kann die Fluticasonpropionatkonzentration im Plasma erheblich steigern. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten übersteigt die Risiken systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Auch bei der Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, einschließlich Cobicistat enthaltender Produkte, besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen (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.

Im Rahmen der TORCH-Studie wurde bei Patienten mit COPD, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm zweimal täglich behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo sowie in den Studien SCO40043 und SCO100250, in denen die niedrigere, nicht für Patienten mit COPD zugelassene Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich mit nur Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich verglichen wurde, häufiger von Infektionen der unteren Atemwege (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). In sämtlichen Studien wurde in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe eine ähnliche Häufigkeit von Pneumonien beobachtet. Hatte ein Patient mit schwerer COPD bereits eine Pneumonie, sollte die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat überdacht werden.

Daten einer großen klinischen Studie (der Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART) ließen darauf schließen, dass bei Patienten afrikanisch-amerikanischer Herkunft bei der Anwendung von Salmeterol verglichen mit Placebo ein erhöhtes Risiko atemwegsbezogener schwerwiegender Ereignisse oder Todesfälle besteht (siehe Abschnitt 5.1). Unbekannt ist, ob dies von pharmakogenetischen oder anderen Faktoren abhängig war. Patienten schwarzafrikanischer oder afrokaribischer Herkunft sollten deshalb gebeten werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Behandlung mit **Rolenium** verschlechtern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Ketoconazol wird die systemische Salmeterolexposition signifikant erhöht. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz systemischer

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -adrenerge Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegen wirken. Die Anwendung sowohl von 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 anderer β -adrenerger Arzneimittel kann potentiell additiv wirken.

Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen wird nach einer inhalierten Dosis Fluticasonpropionat aufgrund eines hohen First-Pass-Effekts und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber eine geringe Konzentration im Plasma erreicht. Aufgrund dessen sind klinisch signifikante von Fluticasonpropionat ausgelöste Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Im Rahmen einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden zu intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhöhte Ritonavir 100 mg b.i.d. (ein hochwirksamer Cytochrom P450 3A4-Hemmer) die Konzentrationen von Fluticasonpropionat im Plasma um mehrere hundert Mal. Dies führte zu einer deutlich reduzierten Kortisolkonzentration im Serum.

Zu Wechselwirkungen mit inhalativ verabreichtem Fluticasonpropionat liegen keine Daten vor, jedoch wird ein deutlicher Anstieg der Konzentration von Fluticasonpropionat im Plasma erwartet. Fälle von Cushing-Syndrom und adrener Suppression wurden berichtet. Eine Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Glukokortikoiden.

In einer kleinen Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte der etwas weniger wirksame CYP3A-Hemmer Ketoconazol die Exposition von Fluticasonpropionat nach einer einzigen Inhalation um 150 %. Dies führte verglichen mit einer alleinigen Gabe von Fluticasonpropionat zu einer stärker reduzierten Kortisolkonzentration im Plasma. Bei einer Kombinationstherapie mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, wie Itraconazol und Cobicistat enthaltenden Produkten und moderaten CYP3A-Hemmern, wie Erythromycin, wird ebenfalls eine erhöhte systemische Exposition von Fluticasonpropionat und ein Risiko systemischer Nebenwirkungen erwartet. Die Kombination sollte vermieden werden, außer der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden..

Salmeterol

Potente CYP3A4-Hemmer

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

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

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

Moderate CYP 3A4-Hemmer

Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg, oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Tagen eine leicht, aber statistisch nicht signifikant erhöhte Salmeterolexposition (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 - 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat/Metabolite beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat und ihre Metabolite in die Milch von laktierenden Ratten übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder 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 Daten für den Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität an.

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

Die Salmeterol/Fluticasonpropionat Kombination hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da **Rolenium** sowohl Salmeterol als auch Fluticasonpropionat enthält, treten möglicherweise die bei jedem der Wirkstoffe zu erwartende Art und der zu erwartende Schweregrad von Nebenwirkungen auf. Es gibt keine Hinweise auf weitere Nebenwirkungen, die aus einer gleichzeitigen Verabreichung beider Wirkstoffe resultieren.

Mit Salmeterol/Fluticasonpropionat assoziierte Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten wurden von den Daten klinischer Studien abgeleitet. Die Inzidenz bei Placebo wurde nicht berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose des Mund- und Rachenraums	Häufig
	Pneumonie (bei COPD-Patienten)	Häufig ^{1, 3, 5}
	Bronchitis	Häufig ^{1, 3}
	Ösophageale Candidose	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Symptomen: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	Gelegentlich
	Angioödeme (hauptsächlich des Gesichts und des Mund- und Rachenraums)	Selten
	Respiratorische Symptome (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Respiratorische Symptome (Bronchospasmen)	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochenmineraldichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig ³
	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depressionen, aggressives Verhalten (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2, 3}
	Halsbeschwerden	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1, 3}
	Paradoxe Bronchospasmen	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kontusionen	Häufig ^{1, 3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1, 3}
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

¹Häufig bei Placebo berichtet

²Sehr häufig bei Placebo berichtet

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

⁴Siehe Abschnitt 4.4

⁵Siehe Abschnitt 5.1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pharmakologische Nebenwirkungen einer Behandlung mit β_2 -Agonisten wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen wurden berichtet, scheinen jedoch vorübergehend zu sein und bei regelmäßiger Behandlung zurückzugehen.

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

Aufgrund des Wirkstoffs Fluticasonpropionat können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidose (Soor) des Mund- und Rachenraums und, selten, im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch das Auftreten von Candidose können gelindert werden, wenn nach Anwendung des Produkts mit Wasser gegurgelt wird. Symptomatische Candidose im Mund- und Rachenraum kann mit einem topischen Antimykotikum behandelt werden, während dessen die Behandlung mit **Rolenium** fortgesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 Studien liegen keine Daten zur Überdosierung mit **Rolenium** vor. Jedoch sind im Folgenden Daten zur Überdosierung mit den einzelnen Wirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit **Rolenium** aufgrund einer Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikosteroid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten und deshalb sollten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Im Akutfall:

Eine akute Inhalation von Dosen Fluticasonpropionat, die die empfohlenen Dosen übersteigen, kann zu einer vorübergehenden adrenalen Suppression führen. Dabei muss keine Notfallmaßnahme eingeleitet werden, da die Nebennierenfunktion innerhalb einiger Tage wiederhergestellt ist, wie mit Messungen der Kortisolkonzentration im Plasma bestätigt werden kann.

Chronische Überdosierung mit inhalativem Fluticasonpropionat:

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Rolenium enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben. Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiv 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:

Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine glukokortikoide 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 Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit Asthma

In einer zwölfmonatigen Studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) mit 3416 Patienten im Erwachsenen- und Jugendalter mit persistierendem Asthma wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat verglichen mit einer alleinigen Therapie mit dem inhalativen Kortikosteroid Fluticasonpropionat untersucht, um zu beurteilen, ob die

Ziele der Asthmabehandlung erreicht werden können. Die Dosis wurde stufenweise alle 12 Wochen erhöht bis ****eine vollständige Kontrolle** oder die höchste Dosismenge des Prüfpräparats erreicht wurde. Die GOAL-Studie zeigte, dass bei mehr Patienten, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat behandelt wurden, das Asthma kontrolliert werden konnte als bei Patienten, die nur mit ICS behandelt wurden, und dass diese Kontrolle mit einer niedrigeren Dosis des Kortikosteroids erreicht wurde.

*Gut kontrolliertes Asthma wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat schneller erreicht als nur mit ICS. Die Behandlungsdauer zum Erreichen einer ersten individuell gut kontrollierten Woche betrug bei 50% der Studienteilnehmer 16 Tage in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe, verglichen mit 37 Tagen in der ICS-Gruppe. In der Untergruppe mit steroid-naiven Asthmatikern betrug die Behandlungsdauer zum Erreichen einer individuell gut kontrollierten Woche 16 Tage unter Salmeterol/Fluticasonpropionat-Behandlung, verglichen mit 23 Tagen nach einer Behandlung mit ICS.

Gesamtergebnisse der Studie:

Patienten, deren Asthma innerhalb von 12 Monaten *gut kontrolliert (Well Controlled - WC) und **vollständig kontrolliert (Totally Controlled - TC) wurde in Prozent				
Behandlung vor der Studie	Salmeterol/Fluticasonpropionat		Fluticasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Kein ICS (Monotherapie mit SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Geringe Dosis ICS (\leq 500 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (> 500 bis 1000 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gepoolte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

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

** *Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA), nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein*

nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm, b.i.d. bei Patienten mit mittelschwerem, persistierendem Asthma, bei denen eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als initiale Erhaltungstherapie angesehen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppen, an der 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von ≥ 18 Jahren teilnahmen, wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Inhalationen Salmeterol/Fluticasonpropionat zweimal täglich (Doppeldosis) über einen Zeitraum von zwei Wochen bewertet. Die Studie zeigte, dass eine Verdoppelung der Inhalationen jeder Konzentration Salmeterol/Fluticasonpropionat über einen Zeitraum von 14 Tagen verglichen mit einer Inhalation zweimal täglich zu einer leicht erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit β -Agonisten (Tremor: 1 Patient [1 %] vs. 0, Palpitationen: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], Muskelkrämpfe: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) und einer ähnlichen Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit inhalativen Kortikosteroiden (z.B. orale Candidose: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], Heiserkeit: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) führte.

Die leicht erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit β -Agonisten sollte berücksichtigt werden, wenn der Arzt eine Verdoppelung der Dosis Salmeterol/Fluticasonpropionat bei erwachsenen Patienten, bei denen eine zusätzliche kurzzeitige Therapie (bis zu 14 Tagen) mit inhalativen Kortikosteroiden erforderlich ist, in Betracht zieht.

Klinische Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit COPD

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

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/FP 50/500 N=1533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Anzahl der Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard-Rate vs. Placebo (CI)	entfällt	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-Wert		0,180	0,525	0,052 ¹

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/FP 50/500 N=1533
Hazard-Rate Salmeterol/FP 50/500 vs. Bestandteile (CI)	entfällt	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	entfällt
p-Wert		0,481	0,007	
<i>¹Nicht signifikanter P-Wert nach Anpassung für 2 Zwischenanalysen zum Vergleich der primären Wirksamkeit gemäß einer anhand des Raucherstatus stratifizierten Logrank-Analyse</i>				

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

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

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

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

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

Placebokontrollierte klinische Prüfungen über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten zeigten, dass die regelmäßige Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 µg/500 µg die Lungenfunktion verbessert und Atemlosigkeit sowie Anwendung von Notfallmedikamenten verringert.

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien mit identischem Design zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/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 definiert als sich verschlechternde Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder Klinik-einweisungen erforderlich machten.

Die Studien starteten mit einer vierwöchigen Run-in Phase, in der alle Patienten open-label Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 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 Kortikosteroide 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/Fluticasonpropionat 50/250 zu einer deutlich geringeren jährlichen Rate von mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Salmeterol führte (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53/Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59/Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 % CI: 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/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm gegenüber Salmeterol aus. Die Nebenwirkungsprofile waren annähernd vergleichbar mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidose und Heiserkeit) bei der Gruppe, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelt wurde, in Vgleich mit der, die nur Salmeterol anwendete. Es wurde über Ereignisse berichtet, die mit einer Pneumonie in Zusammenhang standen, für 55 (7 %) Patienten in der Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm Gruppe mit zweimal täglicher Behandlung im Vergleich zu 25 (3 %) in der Salmeterol-Gruppe. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien bei Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/ 250 Mikrogramm zweimal täglich erreicht eine ähnliche Größenordnung wie die Pneumonie-Inzidenz in Folge der Behandlung mit

Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/ 500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie.

Die SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Bei der SMART-Studie handelte es sich um eine 28-wöchige multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppen, die in den USA durchgeführt wurde und in der 13.176 Patienten auf Salmeterol (50 Mikrogramm, zweimal täglich) und 13.179 Patienten auf Placebo zusätzlich zu ihrer regulären Asthmatherapie randomisiert wurden. In die Studie wurden Patienten (ab 12 Jahre), die an Asthma litten und zum Zeitpunkt der Studie ein Asthmapräparat (außer LABA) einnahmen, aufgenommen. Die Anwendung von ICS zu Studienbeginn wurde bei Aufnahme in die Studie notiert, war für die Studie jedoch nicht relevant. Als primärer Endpunkt der SMART-Studie wurde eine kombinierte Anzahl von atemwegsbedingten Todesfällen und atemwegsbedingten, lebensbedrohlichen Erfahrungen festgelegt.

Hauptergebnisse der SMART-Studie: primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienten, die inhalative Steroide anwenden	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwenden	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Patienten afro-amerikanischer Herkunft	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(Die Risikowerte in Fettdruck haben eine statistische Signifikanz von 95 %.)

Hauptergebnisse der SMART-Studie bei Anwendung inhalativer Steroide zu Studienbeginn: sekundäre Endpunkte

	Anzahl der Ereignisse des sekundären Endpunkts/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Atemwegsbedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwenden	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwenden	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)

Kombinierte Todesfälle oder lebensbedrohliche Erfahrungen aufgrund von Asthma			
Patienten, die inhalative Steroide anwenden	16/6.127	13/6.138	1,24, (0,60; 2,58)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwenden	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Asthmabedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwenden	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwenden	9/7.049	0/7.041	*

(*=konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Placebo-Gruppe nicht berechnet werden. Risikowerte in Fettdruck haben eine statistische Signifikanz von 95 %. Die sekundären Endpunkte aus oben genannter Tabelle erreichten in der gesamten Population eine statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte der kombinierten Gesamtzahl an Todesfällen oder lebensbedrohlichen Erfahrungen, Todesfälle bzw. Aufnahmen in ein Krankenhaus unabhängig von der Ursache erreichten in der gesamten Population keine statistische Signifikanz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Salmeterol:

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, weshalb die Plasmakonzentration keine Hinweise auf die therapeutische Wirkung gibt. Außerdem sind über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutisch wirksamer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticasonpropionat:

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis inhalierten Fluticasonpropionats liegt bei gesunden Probanden etwa zwischen 5 und 11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalator. Bei Patienten mit Asthma oder COPD wurde ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet.

Die systemische Resorption findet hauptsächlich über die Lungen statt und ist anfangs schnell und dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann verschluckt werden, trägt jedoch aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des präsystemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1 % zur Folge hat. Die systemische Exposition steigt mit Erhöhung der inhalierten Dosis linear an.

Die Disposition von Fluticasonpropionat ist 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 charakterisiert.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Körperkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung zu einem inaktiven Carbonsäuremetabolit durch das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch im Stuhl gefunden.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % werden vorwiegend in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und als unveränderter Wirkstoff über den Stuhl ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichtem Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat 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 Salmeterolxinafoat haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofetale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosen, die bekanntermaßen mit Glukokorticoinduzierten Fehlbildungen verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Hinterhauptbeins festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rolenium enthält zwei Arzneimittel, verpackt als Einzeldosis in einem Blisterstreifen (Alu-Alu-Folie) mit 2 Nöpfchen, die im Inhalator Elpenhaler® aufbewahrt werden. Die Folie schützt das Pulver zur Inhalation vor der Wirkung der Umgebungsbedingungen. Jede Einzeldosis ist in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen vordosiert. Die Inhalatoren sind in einem Umkarton verpackt.

Eine Packung mit 30 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 30 Blisterstreifen. Eine Packung mit 30 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 30 Blisterstreifen (Klinikpackung). Eine Packung mit 60 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 60 Blisterstreifen. Eine Packung mit 180 Einzeldosen enthält drei Inhalatoren Elpenhaler® mit je 60 Blisterstreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Arzt oder Apotheker zeigt dem Patienten, wie der Inhalator richtig angewendet wird.

ANWEISUNGEN FÜR ANWENDUNG UND HANDHABUNG DES ELPENHALER

Diese Anweisungen für den Patienten erläutern die richtige Inhalation der beiden Arzneimittel, die in einem Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen verpackt sind und im **Elpenhaler**® aufbewahrt werden.

Beschreibung

Der **Elpenhaler**® ist ein Inhalator mit dem zwei Arzneimittel in Pulverform gleichzeitig inhaliert werden. Die beiden Arzneimittel bilden zusammen ein Kombinationspräparat. Jedes Arzneimittel ist getrennt voneinander in einem der zwei Nöpfchen des speziell gestalteten Blisterstreifens verpackt.

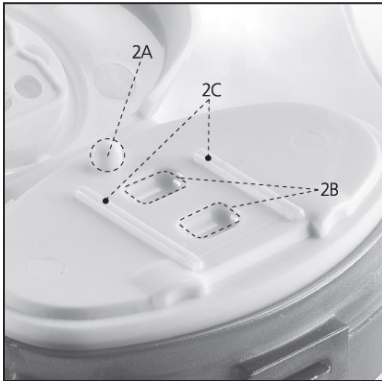
Der Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen enthält eine Dosis des Kombinationspräparats.



Der **Elpenhaler**® besteht aus 3 Teilen:

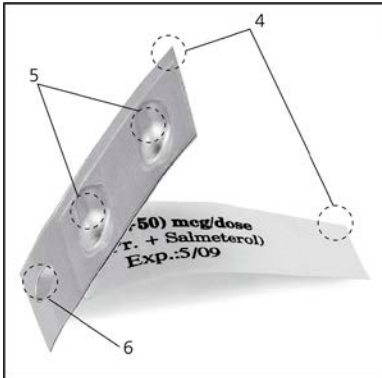
- Dem Mundstück und dessen Schutzkappe (1).
- Der Auflagefläche (2) zur Platzierung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen.
- Dem Aufbewahrungsfach (3) zur Unterbringung des Blisterstreifens mit 2 Nöpfchen.

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



Auf der Auflagefläche befindet sich:

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



Ein Blisterstreifen mit 2 Näpfchen enthält:

- 2 Folien (4).
- 2 Näpfchen (5), in einem befindet sich Salmeterol und im anderen Fluticasonpropionat.
- 1 Loch (6).

Anwendung des Elpenhalers

A. Vorbereitung des Geräts



- Das Aufbewahrungsfach öffnen, einen Blisterstreifen entnehmen und das Aufbewahrungsfach wieder schließen.



- Schutzkappe vollständig vom Mundstück abnehmen.
- Mundstück entsperren und nach hinten klappen, um die Auflagefläche freizulegen.
- Den Blisterstreifen mit 2 Nöpfchen mit der glänzenden Seite nach oben halten.
- Den Blisterstreifen auf den Befestigungspunkt der Auflagefläche legen. Leicht auf den Blisterstreifen drücken, um sicherzugehen, dass der Blisterstreifen am Befestigungspunkt befestigt ist.
- Die 2 Nöpfchen des Blisterstreifens passen nun in die dazu vorgesehene Vertiefungen in der Auflagefläche und die Führungsstege stellen sicher, dass der Blisterstreifen richtig positioniert ist.



- Das Mundstück schließen und das überstehende Ende des Blisterstreifens abziehen. Die Dosis kann nun inhaliert werden.

B. Inhalation der Dosis



- Den Inhalator vom Mund entfernt halten.
- Vollständig ausatmen und darauf achten, nicht in das Mundstück des Inhalators auszuatmen.
 - Den **Elpenhaler**[®] zum Mund führen und die Lippen fest um das Mundstück schließen.
 - Langsam und tief durch den Mund (und nicht durch die Nase) einatmen, bis die Lunge gefüllt ist.
 - Atem etwa 5 Sekunden, oder so lange, wie es angenehm ist, anhalten und gleichzeitig den Inhalator aus dem Mund nehmen.
 - Ausatmen und danach normal weiteratmen.



- Das Mundstück öffnen. Das gesamte Pulver wurde inhaliert und die 2 Nöpfchen des Blisterstreifens sind leer.
- Den leeren Blisterstreifen entfernen und mit Schritt C fortfahren.

C. Reinigen des Geräts

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95, Marathonos Ave.
19009 Pikermi, Attica
Griechenland

Mitvertrieb:

ELPEN Pharma GmbH
Bismarckstr. 63
12169 Berlin
Tel.: 030-797 40 40-0
Fax: 030-797 40 40-17
E-Mail: info@elpen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rolenium 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
81933.00.00

Rolenium 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
81934.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.12.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

22.06.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig