

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Airflusal® Dosieraerosol 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Airflusal® Dosieraerosol 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Jeder abgemessene (aus dem Ventil abgegebene) Sprühstoß enthält 25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer (aus dem Mundrohr) abgegebenen Menge von 21 Mikrogramm Salmeterol und 110 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

Jeder abgemessene (aus dem Ventil abgegebene) Sprühstoß enthält 25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Dies entspricht einer (aus dem Mundrohr) abgegebenen Menge von 21 Mikrogramm Salmeterol und 220 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Der Inhalator enthält eine weiße, homogene Suspension.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Airflusal Dosieraerosol ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparates (langwirksamer Beta-2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta-2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

Airflusal Dosieraerosol ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Airflusal Dosieraerosol ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, sodass die Dosisstärke Airflusal Dosieraerosol, die sie erhalten, weiter optimal eingestellt 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. Wenn die Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Stärke Airflusal Dosieraerosol (25 Mikrogramm/125 Mikrogramm) bei 2-mal täglicher Inhalation aufrechterhalten werden kann, könnte der nächste Schritt in einer Umstellung auf ein anderes Salmeterol/Fluticason-Inhalationspräparat, das in einer niedrigeren Stärke (25 Mikrogramm/50 Mikrogramm) erhältlich ist, bestehen.**

Wird unter 2-mal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ausschließlich ein Kortikosteroid zu inhalieren.

Patienten, die einen langwirksamen Beta-2-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine 1-mal tägliche Inhalation von Airflusal Dosieraerosol 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 sollten die Dosisstärke von Airflusal Dosieraerosol erhalten, die eine für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis Fluticasonpropionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigt, sollten ausreichende Dosierungen eines Beta-2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verordnet werden.

## **Empfohlene Dosierungen**

### Erwachsene

2-mal täglich 2 Sprühstöße mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 125 Mikrogramm Fluticasonpropionat

oder

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

Bei Erwachsenen mit mittelschwerem Asthma bronchiale (definiert als Patienten mit täglichen Symptomen, täglicher Anwendung von Akutmedikation und mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthma-Kontrolle essenziell ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Airflusal Dosieraerosol in Form einer Initialbehandlung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen sind die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Sobald eine Asthma-Kontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und erwogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikosteroid 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 allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Airflusal Dosieraerosol ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikosteroid allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

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

Patienten müssen in der ordnungsgemäßen Anwendung und Pflege ihres Inhalators, ihrer Inhalationshilfe und deren Funktionsweise geschult werden, um die optimale Aufnahme der inhalierten Wirkstoffe in die Lunge zu gewährleisten. **Patienten sollten stets die gleiche Inhalationshilfe verwenden, da sich bei einem Wechsel zwischen unterschiedlichen Inhalationshilfen die in die Lunge abgegebene Dosis verändern kann (siehe Abschnitt 4.4).**

**Wenn erstmalig eine Inhalationshilfe verwendet oder auf eine andere Inhalationshilfe gewechselt wird, sollte die Dosis erneut auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).**

### Kinder und Jugendliche

Airflusal Dosieraerosol wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

## Spezielle Patientengruppen

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden. Zur Anwendung von Airflusal Dosieraerosol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

## Hinweise für die Anwendung

Patienten sollen in der ordnungsgemäßen Anwendung ihres Inhalators geschult werden (siehe Packungsbeilage).

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

## Test des Inhalators

Vor der ersten Anwendung ist die Schutzkappe durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe vom Mundstück abzuziehen. Der Inhalator ist kräftig zu schütteln und zwischen Fingern und Daumen zu halten (Daumen unten), dann sind 4 Sprühstöße in die Luft auszulösen, um sicherzustellen, dass der Inhalator funktioniert. Der Inhalator muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß geschüttelt werden.

Wenn der Inhalator 1 Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundstück abzuziehen, der Inhalator kräftig zu schütteln, und es sind 2 Sprühstöße in die Luft auszulösen.

## Anwendung des Inhalators

1. Patienten sollten die Schutzkappe durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe vom Mundstück abziehen.
2. Patienten sollten den Inhalator, einschließlich des Mundstücks, innen und außen auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern überprüfen.
3. Patienten sollten den Inhalator gut schütteln, um sicherzustellen, dass alle losen Fremdkörper entfernt werden und der Inhalt des Inhalators gleichmäßig durchmischt wird.
4. Patienten sollten den Inhalator aufrecht zwischen Finger und Daumen halten (Daumen unterhalb des Mundstücks).
5. Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen, dann das Mundstück zwischen die Zähne nehmen und mit ihren Lippen fest umschließen. Ein Beißen auf das Mundstück ist zu vermeiden.
6. Während des Einatmens durch den Mund sollten die Patienten das Wirkstoffbehältnis fest nach unten drücken, um die Suspension freizusetzen, während sie gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmen.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, sollte das Mundstück vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Inhalator genommen werden. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für den 2. Sprühstoß sollen die Patienten den Inhalator weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor sie die Schritte 3.-7. wiederholen.
9. Unmittelbar nach der Anwendung ist die Schutzkappe unter festem Druck richtig herum auf das Mundstück zu setzen, bis sie in ihrer Position einrastet. Dies erfordert keinen großen Kraftaufwand und die Schutzkappe rastet mit einem hörbaren Klicken in die richtige Position ein.

## Wichtige Information

Die Patienten sollten die Schritte 5., 6. und 7. sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, dass die Patienten unmittelbar vor dem Auslösen so langsam wie möglich einatmen. Die Patienten sollten für die ersten Male einen Spiegel zu Hilfe nehmen. Wenn ein „feiner Nebel“ zu sehen ist, der oben aus dem Inhalator oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollten sie noch einmal bei Schritt 3. beginnen.

Die Patienten sollen nach jeder Anwendung dieses Arzneimittels ihren Mund mit Wasser spülen und es ausspucken und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann helfen, das Risiko des Auftretens einer ösophagealen Candidiasis und Heiserkeit zu reduzieren.

Patienten sollten sich einen neuen Inhalator besorgen, sobald das Zählwerk die Zahl „40“ zeigt und die Farbe auf der Dosisanzeige von Grün nach Rot wechselt. Den Inhalator nicht mehr verwenden, sobald auf der Anzeige „0“ erscheint, da jeder verbliebene Sprühstoß möglicherweise nicht mehr die erforderliche Dosis enthält. Patienten sollten niemals versuchen, die Zahlen auf der Anzeige zu ändern oder das Zählwerk vom Wirkstoffbehältnis zu trennen. Die Anzeige kann nicht zurückgesetzt werden und ist fest mit dem Behältnis verbunden.

## Reinigung

Der Inhalator sollte mindestens 1-mal pro Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe vom Mundstück abziehen.
2. Das Wirkstoffbehältnis darf nicht vom Kunststoffgehäuse getrennt werden.
3. Das Mundstück und das Kunststoffgehäuse innen und außen mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abwischen.
4. Die Schutzkappe wieder richtig herum aufsetzen. Dies erfordert keinen großen Kraftaufwand und die Schutzkappe rastet mit einem hörbaren Klicken in die richtige Position ein.

DER METALLBEHÄLTER DARF NICHT IN WASSER GELEGT WERDEN.

### 4.3 Gegenanzeigen

Airflusal Dosieraerosol ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen die in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Airflusal Dosieraerosol sollte nicht für die Akutbehandlung von Asthma-Symptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Arzneimittel für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit mit sich zu führen.

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

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

Eine steigende Notwendigkeit zur Anwendung oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren) zur Behandlung von Asthma-Symptomen ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes, und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

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

Sobald eine Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis von Airflusal Dosieraerosol allmählich zu verringern. Während die Dosierung schrittweise reduziert wird, ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Airflusal Dosieraerosol eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Airflusal Dosieraerosol sollte wegen des Risikos einer Exazerbation nicht plötzlich abgebrochen werden. Eine Dosisreduzierung sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Airflusal Dosieraerosol 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.

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

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Airflusal Dosieraerosol sollte in

diesem Fall unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

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

Die Behandlung mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Fluticasonpropionat-Dosen zwischen 500 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 Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

## 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.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung eines Inhalators zusammen mit einer Inhalationshilfe die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann. Pharmakokinetische Daten nach einer Einmalanwendung (die verwendeten Inhalationshilfen wurden in spülmittelhaltigem Wasser gereinigt und waren vor Benutzung getrocknet) haben gezeigt, dass die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat bei Anwendung der Volumatic® Inhalationshilfe mit Airflusal Dosieraerosol bis auf das Doppelte gegenüber der Anwendung der AeroChamber Plus® Inhalationshilfe ansteigen kann (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erheblich erhöhen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A-Inhibitoren (einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte) (siehe Abschnitt 4.5).

In einer 3-jährigen Studie wurde bei Patienten mit COPD, die Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination angewendet haben, vermehrt über Infektionen der unteren Atemwege berichtet (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung ( $\text{FEV}_1 < 30 \%$  des Normwertes), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten Patienten mit COPD aufmerksam hinsichtlich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie und anderer Infektionen der unteren Atemwege verfolgen, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen und eine Exazerbation häufig überschneiden. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Airflusal Dosieraerosol wurden bei COPD-Patienten nicht nachgewiesen. Daher ist Airflusal Dosieraerosol nicht für die Behandlung von COPD-Patienten indiziert.

Daten aus einer großen klinischen Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) weisen darauf hin, dass afroamerikanische Patienten unter Salmeterol ein höheres Risiko für schwere atemwegsbedingte Ereignisse oder Todesfälle haben als unter Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Patienten mit schwarz-afrikanischer oder afro-karibischer Abstammung sollten daher aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat zu suchen, wenn keine Kontrolle der Asthma-Symptome zu erreichen ist oder sich diese unter der Anwendung von Airflusal Dosieraerosol verschlechtern.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betablocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven Betablockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potenziell schwere Hypokaliämie kann aus einer Beta-2-Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

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

### Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte, klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhte 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom P450 3A4) die Plasmakonzentration von nasal appliziertem Fluticasonpropionat mehrere hundert Mal mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen keine entsprechenden Informationen vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide.

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

## **Salmeterol**

### Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral/1-mal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/2-mal täglich) führte bei 15 Probanden über 7 Tage zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache  $C_{max}$  und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z. B. Verlängerung des  $QT_c$ -Intervalls und Palpitationen) führen, im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

### Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral/3-mal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/2-mal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 6 Tage eine geringe, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache  $C_{max}$  und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin ging nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einher.

## **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 Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von Beta-2-Adrenozeptoragonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Airflusal Dosieraerosol 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 eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Asthma-Kontrolle aufrecht zu erhalten.

### **Stillzeit**

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

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Airflusal Dosieraerosol zu unterbrechen ist. Dabei sind 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.

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

Airflusal Dosieraerosol hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auftraten, sind in Tabelle 1 aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum Pneumonie (bei COPD-Patienten) Bronchitis ösophageale Candidose	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Häufig <sup>1,3</sup> Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:  Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem) Atembeschwerden (Dyspnoe) Atembeschwerden (Bronchospasmus) anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock	Gelegentlich Selten  Gelegentlich Selten  Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten <sup>4</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig <sup>3</sup> Gelegentlich <sup>4</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände Schlafstörung Verhaltensänderungen einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit (vorwiegend bei Kindern) Depression, Aggression (vor allem bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten  Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig <sup>1</sup> Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten <sup>4</sup> Nicht bekannt
Herzkrankungen	Palpitationen Tachykardie Herzrhythmusstörungen (einschließlich supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolie) Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten  Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	Nasopharyngitis Rachenreizung	Sehr häufig <sup>2,3</sup> Häufig



Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Mediastinum	Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis paradoxe Bronchospasmus	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Selten <sup>4</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig <sup>1,3</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe traumatische Frakturen Arthralgien Myalgien	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Häufig Häufig

<sup>1</sup> unter Placebo häufig berichtet

<sup>2</sup> unter Placebo sehr häufig berichtet

<sup>3</sup> in einer 3-jährigen COPD-Studie berichtet

<sup>4</sup> siehe Abschnitt 4.4

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurde über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta-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 Airflusal Dosieraerosol sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

## Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Daten zur Überdosierung mit Airflusal Dosieraerosol vor. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt.

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

## **Akute Überdosierung**

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

## **Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat**

Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe hierzu Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression. Sowohl in Fällen einer akuten als auch einer chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Airflusal Dosieraerosol in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika  
ATC-Code: R03AK06

### **Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen**

Airflusal Dosieraerosol enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt.

#### Salmeterol

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

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

#### Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antientzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthma-Symptome und Exazerbationen mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroid-Therapie.

### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

#### Klinische Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension

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/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension mit einem inhalativen Kortikosteroid (Fluticasonpropionat, FP) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien einer Asthma-Behandlung erreichbar sind.

Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis Erreichen einer vollständigen Asthma-Kontrolle\*\* oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension mehr Patienten eine Asthma-Kontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikosteroid allein, und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikosteroid-Dosis erreicht.

Eine gute Asthma-Kontrolle\* wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension schneller als mit inhalativem Kortikosteroid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bei der bis zu 50 % der Patienten erstmals eine gute Asthma-Kontrolle über 1 Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroidnaiven Patienten betrug die Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen Asthma-Kontrolle bei den mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Gesamtstudienresultate GOAL

Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	GK	VK	GK	VK
Keine ICS (nur SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS ( $\leq 500 \mu\text{g}$ BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS ( $> 500$ - $1.000 \mu\text{g}$ BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gepoolte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

\* Gute Asthma-Kontrolle: 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 Beta-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 Asthma-Kontrolle: Keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen Beta-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/Fluticasonpropionat  $50 \mu\text{g}/100 \mu\text{g}$  bei 2-mal täglicher Inhalation als Initialbehandlung bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale, für die eine schnelle Asthma-Kontrolle als essenziell erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurden die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch Beta-Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] versus 0; Palpitationen: 6 [3 %] versus 1 [ $< 1$  %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] versus 1 [ $< 1$  %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] versus 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] versus 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch Beta-Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Druckgasinhalation, Suspension bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägige) inhalative Kortikosteroid-Therapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

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

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie in den USA über 28 Wochen. In dieser Studie wurden 13.176 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Salmeterol ( $50 \mu\text{g}$  2-mal täglich) und 13.179 Patienten Placebo zugeordnet, jeweils zusätzlich zu ihrer üblichen Asthma-Therapie. In die Studie wurden Patienten mit Asthma aufgenommen, die 12 Jahre oder älter waren und zu diesem Zeitpunkt Asthma-Arzneimittel (aber keine langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika) anwendeten. Eine Basistherapie mit ICS wurde zu Studienbeginn dokumentiert, war aber in der Studie nicht erforderlich. Primärer Endpunkt in SMART war die

Gesamtanzahl der atemwegsbedingten Todesfälle und atemwegsbedingten lebensbedrohlichen Ereignisse (siehe Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3: Wichtige Erkenntnisse aus SMART: primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der primären Endpunktereignisse/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95 %-Konfidenz-Intervall)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienten mit inhalativen Steroiden	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienten ohne inhalative Steroide	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afro-amerikanische Patienten</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

Die Risiko-Angaben in Fettdruck sind statistisch signifikant bei einem 95 %-Konfidenz-Intervall.

Tabelle 4: Wichtige Erkenntnisse aus SMART in Abhängigkeit von der Anwendung inhalativer Steroide zu Studienbeginn: Sekundäre Endpunkte

Patientengruppe	Anzahl der sekundären Endpunktereignisse/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
<b>Atemwegsbedingte Todesfälle</b>			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Gesamtzahl Asthma-bedingter Todesfälle und lebensbedrohlicher Ereignisse</b>			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Asthma-bedingte Todesfälle</b>			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	9/7.049	0/7.041	*

[\* = Konnte nicht berechnet werden, da in der Placebo-Gruppe keine entsprechenden Ereignisse eingetreten waren. Die Risikoangaben in Fettdruck sind statistisch signifikant (95 %-Konfidenzintervall)].

Die sekundären Endpunkte in der obigen Tabelle erreichten statistische Signifikanz in der Gesamt-Population. Die sekundären Endpunkte der „Gesamtzahl von Todesfällen und lebensbedrohlichen Ereignissen jeglicher Ursache“, „Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache“ erreichten keine statistische Signifikanz in der Gesamt-Population.

## Kinder und Jugendliche

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

Es wurde eine multizentrische, 8-wöchige, doppelblinde Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol (25/50 Mikrogramm, 1 oder 2 Sprühstöße 2-mal täglich) an japanischen Kindern (im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren) mit Bronchialasthma im Vergleich zu Fluticasonpropionat allein (50 Mikrogramm, 1 oder 2 Sprühstöße 2-mal täglich) zu untersuchen. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol (25/50 Mikrogramm, 1 oder 2 Sprühstöße 2-mal täglich) wurde in einem erweiterten Behandlungszeitraum in einer offenen Studie über 16 Wochen untersucht. 91 % (136/150) bzw. 88 % (132/150) der randomisierten Patienten, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bzw. Fluticasonpropionat allein behandelt wurden, schlossen die Studie ab. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie, die mittlere Veränderung des Asthma-Symptom-Scores gegenüber dem Ausgangswert (doppelblinde Phase), wurde nicht erreicht. Es wurde keine statistisch signifikante Überlegenheit von Salmeterol/Fluticasonpropionat gegenüber Fluticasonpropionat nachgewiesen (95 % KI [-2,47; 0,54],  $p = 0,206$ ). Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen Salmeterol/Fluticasonpropionat und Fluticasonpropionat allein (8-wöchige doppelblinde Phase) festgestellt; außerdem ergaben sich bei der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat keine neuen sicherheitsrelevanten Signale in der 16-wöchigen Verlängerungsphase der offenen Studie. Es gab keine Todesfälle unter den Patienten. Da es schwierig ist, eine zuverlässige Asthma-Diagnose bei Kindern im Alter von 4 Jahren und jünger zu treffen, fällt es schwer, eindeutige Daten diesbezüglich zu erheben. Salmeterol/Fluticasonpropionat ist bei Kindern unter 4 Jahren nicht zugelassen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Salmeterol

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

### Fluticasonpropionat

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

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

Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 91 %.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden. Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % der Dosis werden vorwiegend in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Es liegen nur wenige Daten vor, die den Anstieg der in die Lunge transportierten Wirkstoffmenge bei Airflusal Dosieraerosol unter Verwendung einer Volumatic® oder AeroChamber Plus® Inhalationshilfe untersuchen. Pharmakokinetische Daten nach einer Einzelanwendung aus Studie PRC/CRD/13/11 (unter Verwendung von in spülmittelhaltigem Wasser gereinigten und vor Benutzung getrockneten Inhalationshilfen) zeigten, dass die systemische Exposition von Salmeterol und Fluticasonpropionat bis zum 2-Fachen erhöht sein kann, wenn Airflusal Dosieraerosol mit der Volumatic® Inhalationshilfe im Vergleich zur AeroChamber Plus® Inhalationshilfe verwendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Auf Grundlage von Daten aus verschiedenen Studien kann gefolgert werden, dass sich die systemische Exposition unter Verwendung der AeroChamber Plus® Inhalationshilfe um etwa das 3-Fache beziehungsweise mit der Volumatic® Inhalationshilfe um das 4-7-Fache im Vergleich zur Nutzung ohne Inhalationshilfe erhöhen könnte.

### 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 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 embryofetale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosen, die bekanntermaßen mit Glukokortikoid-induzierten Fehlbildungen verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Hinterhauptbeines festgestellt.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Beutels: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Behältnis enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit.

Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.

Das Behältnis nicht durchstechen.

Das Behältnis nicht durchbohren, zerbrechen oder verbrennen, auch wenn es leer ist.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältnissen kann sich die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel verringern, wenn das Behältnis kalt ist.



## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator besteht aus einem Aluminium-Behältnis mit einem geeigneten Dosierventil und einem Polypropylen-Mundstück mit Dosisanzeige und einer Schutzkappe aus Polypropylen, verpackt in einem versiegelten Beutel mit Trockenmittel und einem Umkarton.

Jedes Behältnis enthält 120 Einzeldosen.

### Packungsgrößen

Packungen mit 1, 2 (Mehrfachpackung 2x1), 3 (Mehrfachpackung 3x1) Behältnissen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Airflusal Dosieraerosol, 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm

97091.00.00

Airflusal Dosieraerosol, 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm

97092.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

24. Oktober 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig