

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flusarion Easyhaler 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm pro Inhalation, Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine aus dem Mundstück abgegebene Einzeldosis enthält Salmeterolxinafoat, entsprechend 48 Mikrogramm Salmeterol, und 476 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Dies entspricht einer abgemessenen Einzeldosis mit Salmeterolxinafoat, entsprechend 50 Mikrogramm Salmeterol, und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, 17 mg je abgegebene Einzeldosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation in einem Pulverinhalator (Easyhaler).  
Weißes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Asthma

Flusarion Easyhaler wird für die regelmäßige Behandlung von Asthma eingesetzt, wenn die Anwendung eines lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten und eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

#### Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Flusarion Easyhaler wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD mit einem  $FEV_1 < 60\%$  des Sollwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Flusarion Easyhaler täglich anzuwenden ist, um einen optimalen Nutzen zu erzielen, auch wenn sich keine Symptome zeigen.

Patienten sollten in regelmäßigen Abständen ärztlich untersucht werden, damit die optimale Dosisstärke von Flusarion Easyhaler gewährleistet bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. **Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird.**

**In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosisstärke der Kombination zweimal täglich erreicht wird, könnte der nächste Schritt den Versuch der alleinigen Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids beinhalten.** Alternativ können Patienten, die einen lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten benötigen, auf Flusarion Easyhaler einmal täglich eingestellt werden, sofern dies nach Ermessen des verordnenden Arztes für eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung ausreichend ist. Bei einmal täglicher Dosierung sollte die Dosis abends gegeben werden, wenn der Patient bisher hauptsächlich Symptome während der Nacht aufweist, oder die Dosis sollte morgens gegeben werden, wenn der Patient bisher hauptsächlich Symptome während des Tages aufweist.

Patienten sollten Flusarion Easyhaler in der Dosisstärke erhalten, die eine dem Schweregrad der Erkrankung angepasste Dosierung von Fluticason-17-propionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen benötigt, die nicht mit diesem Kombinationsarzneimittel zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines  $\beta_2$ -Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.

#### Empfohlene Dosis:

##### Asthma

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat zweimal täglich.

Ein kurzzeitiger Versuch mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat kann als initiale Erhaltungstherapie bei Erwachsenen oder Jugendlichen mit mittelschwerem persistierendem Asthma (definiert als Patienten mit täglichen Symptomen, täglicher Anwendung von Notfallmedikamenten und mäßiger bis schwerer Atemwegsobstruktion), bei denen eine rasche Kontrolle des Asthmas entscheidend ist, in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Anfangsdosis eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat zweimal täglich. Sobald eine Kontrolle des Asthmas erreicht wurde, sollte die Behandlung überprüft und erwogen werden, ob die alleinige Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids ausreichend ist. Bei einer Verringerung der Dosis ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich.

Verglichen mit inhalativem Fluticason-17-propionat allein für die initiale Erhaltungstherapie wurde kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen, wenn eines oder zwei der Kriterien für die Schwere der Erkrankung fehlen. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide die Therapie der ersten Wahl für die meisten Patienten. Flusarion Easyhaler ist nicht für die initiale Behandlung von leichtem Asthma bestimmt. Salmeterol/Fluticason-17-propionat in der Dosisstärke 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist nicht für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma geeignet; vor der Anwendung einer festen Dosiskombination bei Patienten mit schwerem Asthma wird empfohlen, zunächst die geeignete Dosie-

rung des inhalativen Kortikosteroids einzustellen.

Für Dosierungen, die nicht mit Flusarion Easyhaler erreicht werden können, stehen Arzneimittel mit anderen Stärken von Salmeterol/Fluticason-17-propionat zur Verfügung.

#### *Kinder*

Die Anwendung von Flusarion Easyhaler bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, wird nicht empfohlen.

#### COPD

Erwachsene:

Eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat zweimal täglich.

#### Besondere Patientengruppen:

Eine Anpassung der Dosis bei älteren Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. Für die Anwendung von Flusarion Easyhaler bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung Zur Inhalation.

#### Anweisungen für die korrekte Anwendung von Flusarion Easyhaler:

Der Inhalator wird durch den Inspirationsfluss gesteuert, d. h. das Arzneimittel wird in die Atemwege transportiert, wenn der Patient durch das Mundstück einatmet.

Hinweis: Es ist wichtig den Patienten darauf hinzuweisen,

- dass er die Bedienungsanleitung in der Gebrauchsinformation, die jedem Flusarion Easyhaler beigelegt ist, sorgfältig liest;
- dass er den Inhalator senkrecht zwischen Daumen und Zeigefinger hält;
- dass er den Inhalator vor jeder Inhalation 3- bis 5-mal senkrecht kräftig schüttelt;
- dass er den Inhalator vor der Inhalation lädt („Klicken“);
- dass er kräftig und tief durch das Mundstück einatmet, damit eine optimale Menge in die Lunge gelangt;
- dass er nach der Inhalation mindestens 5 Sekunden lang den Atem anhält;
- dass er niemals durch das Mundstück ausatmen darf, da hierdurch die über das Mundstück abgegebene Menge verringert wird. Falls dies dennoch geschieht, sollte das Mundstück auf einer Tischplatte bzw. in der Hand ausgeklopft werden, um das Pulver zu entfernen, und anschließend die Inhalation wiederholt werden.
- Den Inhalator nicht mehr als einmal zu betätigen, ohne das Pulver zu inhalieren. Falls dies dennoch geschieht, sollte das Mundstück auf einer Tischplatte bzw. in der Hand ausgeklopft werden, um das Pulver zu entfernen, und anschließend die Inhalation wiederholt werden.
- Nach erfolgter Anwendung stets die Schutzkappe wieder auf das Mundstück zu setzen (und, sofern eine solche verwendet wird, die Schutzbox zu schließen), um eine versehentliche Betätigung des Inhalators zu verhindern (eine versehentliche Betätigung kann bei nachfol-

gender Anwendung zur Über- oder Unterdosierung führen);

- den Mund nach Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser auszuspülen und/oder die Zähne zu putzen, um das Risiko für eine oropharyngeale Candidose zu vermindern;
- niemals Wasser zur Reinigung des Inhalators zu verwenden, da das Pulver feuchtigkeitsempfindlich ist;
- den Flusarion Easyhaler zu ersetzen, wenn das Zählwerk die Nullanzeige erreicht, auch wenn noch Pulver im Inhalator sichtbar ist.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil (Lactose, enthält geringe Mengen Milchprotein).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Verschlechterung der Erkrankung

Flusarion Easyhaler sollte nicht für die Behandlung akuter Asthmasymptome angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihren Notfall-Inhalator zur Linderung eines akuten Asthmaanfalls jederzeit griffbereit zu haben.

Eine Therapie mit Flusarion Easyhaler sollte nicht während einer Exazerbation oder wenn eine signifikante oder akute Verschlechterung des Asthmas vorliegt begonnen werden.

Bei der Behandlung mit Flusarion Easyhaler können schwerwiegende, durch das Asthma bedingte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzuführen, aber medizinischen Rat zu suchen, wenn die Asthmasymptome weiterhin nicht kontrollierbar sind oder sich nach Beginn der Behandlung mit Flusarion Easyhaler verschlechtern.

Die zunehmende Anwendung eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators als Notfall-Medikament oder ein nachlassendes Ansprechen darauf lassen auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle schließen, und die Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potentiell lebensgefährlich, und der Patient muss dringend medizinisch untersucht werden. In dieser Situation sollte überlegt werden, ob eine intensivierte Therapie mit Kortikosteroiden notwendig ist.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine allmähliche Reduktion der Dosis von Flusarion Easyhaler in Betracht gezogen werden. Bei einer Verringerung der Dosis ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Flusarion Easyhaler eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Patienten mit COPD, bei denen es zu Exazerbationen kommt, ist gewöhnlich eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden

angezeigt. Deshalb sollten die Patienten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sich die Symptome unter einer Behandlung mit Flusarion Easyhaler verschlechtern.

Die Behandlung mit Flusarion Easyhaler sollte bei Patienten mit Asthma aufgrund des Exazerbationsrisikos nicht abrupt beendet werden. Stattdessen sollte die Dosis unter ärztlicher Aufsicht schrittweise verringert werden. Bei Patienten mit COPD kann eine Beendigung der Therapie ebenfalls mit einer symptomatischen Dekompensation einhergehen und sollte daher unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Wie bei allen Inhalationstherapien, die Kortikosteroide enthalten, sollte die Anwendung von Flusarion Easyhaler bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose, Mykosen und viralen oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht erfolgen. Falls angezeigt, sollte sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

##### Kardiovaskuläre Wirkungen

In seltenen Fällen kann Flusarion Easyhaler Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, sowie eine leichte, vorübergehende Verminderung des Kalium-Serumspiegels in hohen therapeutischen Dosen verursachen. Flusarion Easyhaler ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unbehandelter Hypokaliämie oder Patienten, die für niedrige Kalium-Serumspiegel prädisponiert sind, mit Vorsicht anzuwenden.

##### Hyperglykämie

Sehr selten wurde über einen Anstieg der Blutzuckerspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8); dies sollte bei einer Verordnung an Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden.

##### Paradoxe Bronchospasmus

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Anwendung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen (Giemen) und Atemnot auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte umgehend behandelt werden. Flusarion Easyhaler sollte sofort abgesetzt und der Patient untersucht werden und falls notwendig eine Alternativtherapie eingeleitet werden.

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

##### Systemische Kortikoidwirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationstherapie viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche

systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoid Merkmale, Nebennierensuppression, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (Informationen zu den systemischen Wirkungen inhalativer Kortikosteroide speziell bei Kindern und Jugendlichen sind dem separaten Abschnitt weiter unten zu entnehmen). **Es ist daher wichtig, dass der Patient regelmäßig medizinisch untersucht und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis reduziert wird, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird.**

Eine länger andauernde Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide führt möglicherweise auch zu einer Nebennierensuppression und akuten adrenalen Krise. Sehr seltene Fälle einer Nebennierensuppression und einer akuten adrenalen Krise wurden auch für Fluticason-17-propionat in Dosen zwischen 500 und unter 1.000 Mikrogramm beschrieben. Zu den Situationen, die möglicherweise eine akute adrenale Krise auslösen könnten, gehören Trauma, Operation, Infektion oder jede schnelle Senkung der Dosierung. Die auftretenden Symptome und Anzeichen sind typischerweise unspezifisch und können Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krämpfe umfassen. In Stresssituationen oder bei einer bevorstehenden Operation sollte die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden.

Eine Inhalationstherapie mit Fluticason-17-propionat hat den Vorteil, dass der Bedarf an oralen Steroiden verringert sein sollte. Bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann jedoch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion bestehen bleiben. Daher sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Funktion der Nebennierenrinde regelmäßig kontrolliert werden. Auch Patienten, die in der Vergangenheit eine hochdosierte Notfalltherapie mit Kortikosteroiden benötigten, können einem Risiko unterliegen. Diese Möglichkeit einer verbliebenen Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte in Notfall- und elektiven Situationen, die wahrscheinlich Stress erzeugen, immer bedacht werden, und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausmaß der beeinträchtigten Nebennierenfunktion ist vor elektiven Eingriffen der Rat eines Spezialisten einzuholen.

Ritonavir kann die Konzentration von Fluticason-17-propionat im Plasma stark erhöhen. Eine gleichzeitige Behandlung sollte daher vermieden werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen für den Patienten das Risiko für systemische Nebenwirkungen durch Kortikosteroide überwiegt. Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen, wenn Fluticason-17-

propionat mit anderen starken CYP3A-Hemmern kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sehstörungen

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.

#### 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 Risikos einer Pneumonie 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 Infektion mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

#### Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren

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

#### Kinder und Jugendliche

Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche < 16 Jahre, die hohe Dosierungen von Fluticason-17-propionat (typischerweise  $\geq 1000$  Mikrogramm/Tag) inhalieren. Es können systemische Wirkungen auftreten, besonders, wenn hohe Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, akute Nebennierenkrise und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen. Seltener können psychologische Effekte oder Ver-

haltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression auftreten. Die Überweisung des Kindes oder des Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie sollte in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. **Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids sollte auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, reduziert werden.**

#### Sonstige Bestandteile

Flusarion Easyhaler 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm pro Inhalation enthält 17 mg Lactose pro Dosis als sonstigen Bestandteil. Diese Lactosemenge verursacht in der Regel bei Personen mit Lactoseunverträglichkeit keine Probleme. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder dieser entgegenwirken. Sowohl die Anwendung von nicht-selektiven als auch selektiven Betarezeptorenblockern sollte daher vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwerwiegende Hypokaliämie kann aus einer  $\beta_2$ -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  $\beta$ -adrenerger Arzneimittel kann einen potentiell additiven Effekt haben.

#### **Fluticason-17-propionat**

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom CYP3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticason-17-propionat erreicht. Daher sind durch Fluticason-17-propionat vermittelte, klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten zweimal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochroms CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticason-17-propionat um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Cortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticason-17-propionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat zu erwarten. Es wurde über Fälle von Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte

Risiko systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte der etwas weniger potente CYP3A-Inhibitor Ketoconazol die Fluticason-17-propionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150%. Dies führte zu einer stärkeren Reduktion der Plasma-Cortisolspiegel als Fluticason-17-propionat allein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Itraconazol, und Cobicistat-haltigen Präparaten und moderaten CYP3A Inhibitoren wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticason-17-propionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das möglicherweise erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen nicht überwiegt. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

#### **Salmeterol**

##### Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 7 Tage einen signifikanten 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 Salmeterol-Behandlung (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen mit einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

##### Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 6 Tage einen kleinen, aber statistisch nicht signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache  $C_{max}$  und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

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

##### Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein

Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticason-17-propionat hin. Tierstudien zeigten Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonisten und Glukokortikosteroiden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Behandlung von schwangeren Frauen sollte die niedrigst wirksame Dosis an Fluticason-17-propionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticason-17-propionat/Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticason-17-propionat und ihre Metaboliten bei Ratten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, entweder abzustillen oder die Behandlung mit Flusarion Easyhaler zu unterbrechen, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

**Fertilität**

Es liegen keine Daten am Menschen vor. In Tierstudien wurden jedoch keine Effekte von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auf die Fertilität gezeigt.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Da Flusarion Easyhaler sowohl Salmeterol als auch Fluticason-17-propionat enthält, kann im Hinblick auf Typ und Schweregrad

das gleiche Muster an Nebenwirkungen auftreten, das für die jeweiligen Einzelwirkstoffe bekannt ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Im Folgenden sind die mit Salmeterol/Fluticason-17-propionat assoziierten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten wurden aus den Daten klinischer Studien abgeleitet. Die Inzidenz unter Placebo wurde nicht berücksichtigt.

Siehe Tabelle

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose in Mund und Rachen	Häufig
	Pneumonie (bei COPD-Patienten)	Häufig <sup>1,3,5</sup>
	Bronchitis	Häufig <sup>1,3</sup>
	Ösophageale Candidose	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Manifestationen: Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
	Angioödem (hauptsächlich Gesichts- und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Respiratorische Symptome (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Respiratorische Symptome (Bronchospasmus)	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoid Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der Knochendichte	Selten <sup>4</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig <sup>3</sup>
	Hyperglykämie	Gelegentlich <sup>4</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Angustzustände	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (vorrangig bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (vorrangig bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig <sup>1</sup>
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Grüner Star (Glaukom)	Selten <sup>4</sup>
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen (einschließlich supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolen)	Selten
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig <sup>2,3</sup>
	Reizungen im Rachen	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig <sup>1,3</sup>
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten <sup>4</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaue Flecken	Häufig <sup>1,3</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig <sup>1,3</sup>
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

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

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Anwendung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen (Giemen) und Atemnot auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und muss umgehend behandelt werden. Flusarion Easyhaler sollte sofort abgesetzt und der Patient untersucht werden, falls notwendig eine Alternativtherapie eingeleitet werden.

Durch den Fluticason-17-propionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidose (Soor) im Mund- und Rachenraum und, selten, im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl der Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidose im Mund- und Rachenraum kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidose im Mund- und Rachenraum empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Flusarion Easyhaler sollte währenddessen fortgesetzt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Zu den möglichen systemischen Wirkungen gehören: Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen (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 Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien sind keine Daten zur Überdosierung mit Flusarion Easyhaler verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Flusarion Easyhaler aufgrund einer Überdosierung des  $\beta$ -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Steroid-Ersatztherapie 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 empfohlenen Dosierungen von Fluticason-17-propionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenfunktion innerhalb weniger Tage wiederhergestellt ist, wie durch Plasma-Cortisol-Messungen belegt wurde.

**Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticason-17-propionat:** Die Nebennierenreserve 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 in der empfohlenen Dosis fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierensuppression.

Sowohl in Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticason-17-propionat sollte die Behandlung mit Flusarion Easyhaler in einer geeigneten Dosierung

zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: R03AK06

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Flusarion Easyhaler enthält Salmeterol und Fluticason-17-propionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben. Die jeweiligen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe werden nachfolgend dargestellt.

#### Salmeterol

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

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

#### Fluticason-17-propionat

Das Glukokortikoid Fluticason-17-propionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine anti-inflammatorische Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert ein Rückgang der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Verabreichung von Kortikosteroiden.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Klinische Studien zu Asthma

Eine 12-monatige Studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) an 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma verglich die Sicherheit

und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticason-17-propionat (FP) mit dem inhalativen Kortikosteroid (FP) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis der Behandlungen wurde alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer **\*\*vollständigen Asthmakontrolle** oder der Höchstdosis des Prüfpräparats erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Salmeterol/FP mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) allein und dass diese Kontrolle bei einer niedrigeren Kortikosteroiddosis erreicht wurde.

\***Gute Asthmakontrolle** wurde mit Salmeterol/FP schneller als mit ICS allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine individuelle **gute Asthmakontrolle** über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol/FP behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der Steroid-naiven Asthmatiker betrug die Behandlungszeit, bis die Patienten erstmals eine individuelle **gute Asthmakontrolle** über eine Woche erreichten, bei den mit Salmeterol/FP behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Siehe obenstehende Tabelle

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Salmeterol/FP 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm bei zweimal täglicher Inhalation als initiale Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma, für die eine schnelle Asthmakontrolle als essenziell erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann.

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Verabreichung von Salmeterol/FP in zweimal täglich zwei Inhalationen (doppelte Dosis) über zwei Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/FP 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 Candidose: 6 [6 %] versus 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] versus 4 [2 %]), verglichen mit einer Inhalation zweimal täglich. Der geringe Anstieg der durch  $\beta$ -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosis von Flusarion Easyhaler bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägige) inhalative Kortikosteroidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

**Klinische Studien zur COPD**

Bei der TORCH-Studie handelte es sich um eine 3-jährige Studie zur Beurteilung der Wirkung einer Behandlung mit Salmeterol/FP 50/500 Mikrogramm zweimal täglich,

Die Gesamtstudienresultate zeigten:

Prozentsatz der Patienten, die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Asthmakontrolle	Vollständige Asthmakontrolle	Gute Asthmakontrolle	Vollständige Asthmakontrolle
Kein ICS (SABA allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
ICS in niedriger Dosis ( $\leq$ 500 Mikrogramm BDP oder Äquivalent/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
ICS in mittlerer Dosis ( $>$ 500 bis 1000 Mikrogramm BDP oder Äquivalent/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Zusammengefasste Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen</b>	<b>71 %</b>	<b>41 %</b>	<b>59 %</b>	<b>28 %</b>

\* 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“), Anwendung 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 Asthmakontrolle; keine Symptome, keine SABA-Anwendung, nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich, FP 500 Mikrogramm zweimal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD und einer FEV<sub>1</sub>  $<$  60 % des Sollwertes zu Studienbeginn (vor Anwendung eines Bronchodilatators) wurden auf eine doppelblinde Therapie randomisiert. Während der Studie konnten die Patienten ihre übliche COPD-Therapie mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikosteroide, langwirksamer Bronchodilatatoren 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. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren unter Salmeterol/FP im Vergleich zu Placebo.

Siehe untenstehende Tabelle

Es bestand ein Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die über 3 Jahre mit Salmeterol/FP behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo, auch

wenn das statistische Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  nicht erreicht wurde.

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

Die mittlere Anzahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr war in der Salmeterol/FP-Gruppe signifikant reduziert im Vergleich zu Salmeterol, FP bzw. Placebo (mittlere Häufigkeit in der Salmeterol/FP-Gruppe 0,85 im Vergleich zu 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies schlägt sich nieder in einer Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen um 25 % (95 %-KI: 19 % bis 31 %;  $p < 0,001$ ) verglichen mit Placebo, um 12 % im Vergleich zu Salmeterol (95 %-KI: 5 % bis 19 %;  $p = 0,002$ ) und um 9 % (95 %-KI: 1 % bis 16 %;  $p = 0,024$ ) im Vergleich zu FP. Salmeterol und FP reduzierten signifikant die Exazerbationsraten um 15 %

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1.533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Anzahl der Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard Ratio vs. Placebo (KI) p-Wert	entfällt	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio Salmeterol/FP 50/500 vs. Einzelwirkstoffe (KI) p-Wert	entfällt	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	entfällt

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

(95%-KI: 7 % bis 22%;  $p < 0,001$ ) bzw. 18 % (95 %-KI: 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 unter allen wirkstoffhaltigen Behandlungen verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung über drei Jahre betrug unter Salmeterol/FP verglichen mit Placebo  $-3,1$  Einheiten (95 %-KI:  $-4,1$  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 wird als klinisch relevant betrachtet.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis berichteten Pneumonie betrug 12,3 % für Placebo, 13,3 % für Salmeterol, 18,3 % für FP und 19,6 % für Salmeterol/FP (Hazard Ratio für Salmeterol/FP vs. Placebo: 1,64, 95 %-KI: 1,33 bis 2,01,  $p < 0,001$ ). Es gab keine erhöhte Sterblichkeit aufgrund einer Pneumonie. Die Anzahl während der Behandlung aufgetretener Todesfälle, die in erster Linie auf eine Pneumonie zurückgeführt wurden, betrug 7 in der Placebo-, 9 in der Salmeterol-, 13 in der FP- und 8 in der Salmeterol/FP-Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % unter Placebo, 5,1 % unter Salmeterol, 5,4 % unter FP und 6,3 % unter Salmeterol/FP; Hazard Ratio für Salmeterol/FP vs. Placebo: 1,22, 95 %-KI: 0,87 bis 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebokontrollierte klinische Studien über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten haben gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von Salmeterol/FP 50/500 Mikrogramm die Lungenfunktion verbessert und Atemnot sowie die Anwendung von Notfallmedikamenten verringert.

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Design zum Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich (diese Dosierung ist in der Europäischen Union nicht für die Behandlung der COPD zugelassen) oder mit Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich hinsichtlich der jährlichen Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-Wert von weniger als 50 % des Sollwerts und einer Vorgeschichte von Exazerbationen. Mittelschwere/schwere Exazerbationen waren als sich verschlechternde Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt des Patienten erforderlich machten, definiert.

Die Studien starteten mit einer 4-wöchigen Vorlaufphase, in der alle Patienten unverbundet Salmeterol/FP 50/250 erhielten, um die COPD-Pharmakotherapie zu standardisieren und die Erkrankung vor der Randomisierung auf eine verblindete Studienmedikation (Anwendung über 52 Wochen) zu stabilisieren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Salmeterol/FP 50/250 (Gesamt-ITT  $n = 776$ ) oder Salmeterol (Gesamt-ITT  $n = 778$ ) randomisiert. Vor der

Vorlaufphase setzten die Patienten die bisherige COPD-Medikation mit Ausnahme von kurzwirksamen Bronchodilatoren ab. Während des Behandlungszeitraums war die gleichzeitige Anwendung von inhalativen langwirksamen Bronchodilatoren ( $\beta_2$ -Agonisten und Anticholinergika), Kombinationsprodukten mit Ipratropium und Salbutamol, oralen  $\beta_2$ -Agonisten und Theophyllin-Präparaten nicht erlaubt. Orale Kortikosteroide und Antibiotika waren für die akute Behandlung von COPD-Exazerbationen unter Beachtung spezieller Anwendungsrichtlinien erlaubt. Die Patienten setzten in den Studien Salbutamol als Notfallmedikament ein.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 im Vergleich zu Salmeterol zu einer signifikant geringeren jährlichen Rate von mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen führte (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53 pro Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 %-KI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 %-KI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsparameter (Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation, jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden erforderten, und FEV<sub>1</sub> morgens vor der Anwendung) fielen im Vergleich zu Salmeterol signifikant zugunsten der Behandlung mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich aus. Die Nebenwirkungsprofile waren mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidose und Dysphonie) in der mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe und der Salmeterol-Gruppe ähnlich. Pneumonie-bedingte Ereignisse wurden von 55 (7 %) Patienten in der mit Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe und 25 (3 %) Patienten in der mit Salmeterol behandelten Gruppe berichtet. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien unter Salmeterol/FP 50/250 Mikrogramm zweimal täglich scheint eine ähnliche Größenordnung zu haben wie die nach einer Behandlung mit Salmeterol/FP 50/500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie berichtete Inzidenz.

#### **Asthma**

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

Das Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US Studie, welche die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo – zusätzlich zur üblichen Asthmatherapie – bei erwachsenen und jugendlichen Personen evaluierte. Obwohl beim primären Endpunkt die zusammengefasste Anzahl an atemwegsbezogenen Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Erfahrungen keine signifikanten Unterschiede ergab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg der atemwegsbezogenen Todesfälle bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle von 13.176 mit Salmeterol behandelten Patienten im Vergleich zu 3 Todesfällen von 13.179 Patienten auf Placebo). Die Studie war nicht dafür konzipiert,

den Einfluss der Verwendung von gleichzeitig inhalierten Kortikosteroiden zu evaluieren, und nur 47 % der Probanden berichteten über die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zu Beginn der Studie.

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

Es wurden zwei multizentrische Studien über 26 Wochen durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP versus FP alleine zu vergleichen, eine Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen (AUSTRI Studie), die andere bei Kindern im Alter von 4–11 Jahren (VESTRI Studie). In beiden Studien hatten die aufgenommenen Patienten mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einem daraus resultierenden Krankenhausaufenthalt oder Asthma-Exazerbation im letzten Jahr. Das primäre Ziel der beiden Studien war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten (LABA) zur ICS Therapie (Salmeterol/FP) der ICS Therapie (nur FP) alleine im Vergleich unterlegen war in Bezug auf das Risiko von ernsthaften Asthma-bedingten Vorfällen (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, Tod). Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol/FP) der alleinigen ICS Therapie (FP) überlegen war in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbation (definiert als Verschlechterung von Asthma, die den Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage nötig macht, oder ein Krankenhausaufenthalt bzw. das Aufsuchen einer Notfallambulanz wegen Asthma, wobei systemische Kortikosteroide benötigt wurden).

In Summe wurden 11.679 bzw. 6.208 Patienten randomisiert und erhielten eine Therapie im Rahmen der AUSTRI bzw. VESTRI Studie. Bezüglich dem primären Sicherheitsendpunkt wurde bei beiden Studien keine Unterlegenheit beobachtet (siehe obenstehende Tabelle auf Seite 8).

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

Siehe untenstehende Tabelle auf Seite 8

##### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Flusarion Easyhaler bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe wurde nicht erwiesen.

##### Fluticason-17-propionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

Es wurde eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der elektronische Patientenakten aus Großbritannien herangezogen wurden, um das Risiko von MCMs nach Exposition von inhaliertem FP alleine als auch Salmeterol/FP im Vergleich zu nicht FP-haltigen ICS im ersten Trimester zu evaluieren. Es wurde kein Placebo als Vergleich in der Studie angewendet.

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n = 5834)	FP alleine (n = 5845)	Salmeterol/FP (n = 3107)	FP alleine (n = 3101)
Zusammengefasster Endpunkt (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol/FP vs. FP Hazard Ratio (95 % KI)	1,029 (0,638 – 1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726 – 2,272) <sup>b</sup>	
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

<sup>a</sup> Wenn der resultierende obere 95 % KI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

<sup>b</sup> Wenn der resultierende obere 95 % KI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

In der Asthmagruppe mit 5362 ICS Expositionen im ersten Trimester der Schwangerschaft wurden 131 MCMs gefunden; bei 1612 (30 %) FP oder Salmeterol/FP exponierten wurden 42 MCMs diagnostiziert. Die adjustierte Odds Ratio für MCMs, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurde, war 1,1 (95 % KI: 0,5 – 2,3) für FP exponierte versus nicht-FP ICS exponierte Frauen mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 % KI: 0,7 – 2,0) für Frauen mit fortgeschrittenem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für MCMs nach Exposition von FP vs. Salmeterol/FP im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM quer durch alle Asthma-Schweregrade reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 FP-exponierten Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit Ergebnissen einer Studie aus der General Practice Research Database mit 15.840 Schwangerschaften, die unabhängig von Asthma therapiert wurden (2,8 MCM Fälle pro 100 Schwangerschaften).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Salmeterol

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Darüber hinaus stehen zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol nur begrenzte Daten zur Verfügung, 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.

Fluticason-17-propionat

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticason-17-propionat bei gesunden Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma oder COPD ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticason-17-propionat beobachtet worden.

Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich über die Lungen statt, und zwar anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vorsystemischen 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.

Fluticason-17-propionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticason-17-propionat 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 Fluticason-17-propionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % der Dosis wird in Form von Metaboliten

mit Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Flusarion Easyhaler bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht erwiesen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichten Salmeterol und Fluticason-17-propionat, ableiten lassen, waren Effekte in Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologischen Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität aufgezeigt. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Glukokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterol noch Fluticason-17-propionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

In der Verkaufsverpackung: 2 Jahre.  
Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels: 2 Monate. Nicht über 25 °C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Der Multidosis-Pulverinhalator besteht aus sieben Kunststoffteilen und einer Edelstahlfeder. Die Kunststoffmaterialien des Inhalators sind: Polybutylenterephthalat, Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), Polycarbonat, Styrol-Butadien, Polypropylen. Der Inhalator ist in eine Laminatfolie eingeschiegelt. Er wird mit oder ohne Schutzbox (Polypropylen

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n = 5834)	FP alleine (n = 5845)	Salmeterol/FP (n = 3107)	FP alleine (n = 3101)
Anzahl der Patienten mit Asthma-Exazerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol/FP vs. FP Hazard Ratio (95 % KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	



und thermoplastisches Elastomer) in einer Faltschachtel vertrieben.

Packungsgrößen:

1, 2 oder 3 Inhalator(en), die jeweils 60 Dosen enthalten, mit oder ohne Schutzbox.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finnland

**Mitvertrieb:**

Orion Pharma GmbH  
Notkestraße 9  
22607 Hamburg

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

99809.00.00

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

23.04.2018

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt