Samtoral levis 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß-Druckgasinhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Einzeldosis (aus dem Ventil) enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (aus dem Mundrohr) von 21 Mikrogramm Salmeterol und 44 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Druckgasinhalation, Suspension

Der Behälter enthält eine weiße bis nahezu weiße Suspension.

Die Wirkstoffbehälter sind in violette Kunststoff-Mundrohre eingefügt, die eine Öffnung mit integriertem Zerstäuber enthalten und mit einer Schutzkappe versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Samtoral ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamen $ß_2$-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

– bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie kurzwirksamen $ß_2$-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

– bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie langwirksamen $ß_2$-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zur Inhalation

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke des Samtoral Inhalators, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Kortikoid allein zu inhalieren. Patienten, die einen langwirksamen $ß_2$-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Samtoral heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Anamnese nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Anamnese überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von Samtoral verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält.

Hinweis

Die Stärke Samtoral 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines $ß_2$-Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat oder
2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 125 Mikrogramm Fluticasonpropionat
oder
2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit persistierendem mittelschwerem Asthma bronchiale (definiert als: Patienten mit täglichen Symptomen, mit täglicher Anwendung von Akutmedikation und mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle essentiell ist, kann eine Kurzzeit-Anwendung von Samtoral in Form einer initialen Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist die empfohlene Einstiegsdosierung 2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und abgewogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikoid allein reduziert werden kann. Während der Abstufung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig.

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 Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Samtoral ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Samtoral

25 Mikrogramm/50 Mikrogramm ist für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale nicht geeignet; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikoid allein festzulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Kinder ab 4 Jahren:

2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Die für Kinder maximal zugelassene Dosis Fluticasonpropionat, abgegeben aus einem Samtoral Druckgasinhalator, ist 100 Mikrogramm 2-mal täglich.

Für die Anwendung der Samtoral Inhalatoren bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

Kinder unter 12 Jahre könnten Schwierigkeiten haben, die Auslösung eines Sprühstoßes und das Einatmen abzustimmen. Die Anwendung einer Inhalationshilfe mit dem Samtoral Druckgasinhalator wird für Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder haben könnten, die Auslösung eines Sprühstoßes mit der Inhalation zu koordinieren Eine rezente klinische Studie hat gezeigt, dass Kinder, die eine Inhalationshilfe benützen, eine Aufnahme ähnlich jener von Erwachsenen ohne Verwendung einer Inhalationshilfe und Kindern, die den Diskus verwendet haben, zeigen. Dies bestätigt, dass eine Inhalationshilfe eine schlechte Inhalationstechnik kompensieren kann (siehe Abschnitt 5.2).

Es können sowohl die Volumatic als auch die AeroChamber Plus Inhalationshilfe verwendet werden (je nach lokalen Empfehlungen). Es stehen begrenzte Daten zur Verfügung, die eine Erhöhung der systemischen Exposition zeigen, wenn die AeroChamber Plus Inhalationshilfe im Vergleich zur Volumatic Inhalationshilfe verwendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten in der richtigen Handhabung und Pflege ihres Inhalators und der Inhalationshilfe unterwiesen werden. Es sollte überprüft werden, wie sie die Geräte anwenden, um die optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in der Lunge zu gewährleisten. Die Patienten sollten immer dieselbe Inhalationshilfe verwenden, da ein Wechsel zwischen Inhalationshilfen zu Änderungen in der zu den Lungen gelangenden Dosis führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Auf eine Erstverordnung oder einen Wechsel der Inhalationshilfe sollte immer eine Neueinstellung an die geringste wirksame Dosierung erfolgen.

Spezielle Patientengruppen:

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

Hinweise für die Anwendung:

Patienten sollen zu einer ordnungsgemäßen Anwendung ihres Inhalators angeleitet werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation soll 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 vom Mundstück abzuziehen, indem leicht an beiden Seiten der Kappe gedrückt wird. Um sicherzustellen, dass der Inhalator funktioniert, ist er kräftig zu schütteln, zwischen Fingern und Daumen zu halten, mit dem Daumen unter dem Mundstück und Sprühstöße sind in die Luft auszulösen, bis das Zählwerk 120 anzeigt. Der Inhalator sollte unmittelbar vor der Auslösung eines Sprühstoßes jedes Mal gut geschüttelt werden. Auch wenn der Inhalator eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundrohr abzuziehen, der Inhalator kräftig zu schütteln und es sind zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen. Jedes Mal, wenn der Inhalator ausgelöst wird, reduziert sich die Zahl am Zählwerk um eins.

Anwendung des Inhalators:

1. Patienten sollen die Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe abziehen.
2. Patienten sollen den Inhalator, einschließlich Mundstück, innen und außen auf lose Partikel überprüfen.
3. Patienten sollen den Inhalator kräftig schütteln um sicher zu stellen, dass alle losen Partikeln entfernt und der Inhalt des Inhalators gleichmäßig gemischt wurde.
4. Patienten sollen den Inhalator zwischen Fingern und Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück, aufrecht halten.
5. Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen, das Mundstück zwischen die Zähne in den Mund nehmen und die Lippen um das Mundstück schließen. Patienten müssen instruiert werden, dass ein Beißen auf das Mundstück zu vermeiden ist.
6. Während des Einatmens durch den Mund den Wirkstoffbehälter fest nach unten drücken, um die Suspension freizusetzen, während der Patient gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmet.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, soll das Mundstück vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Wirkstoffbehälter genommen werden. Die Patienten sollen den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Wenn die Patienten eine zweite Inhalation vornehmen sollen sie den Inhalator weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3. bis 7. wiederholt werden.
9. Patienten sollen unmittelbar danach die Schutzkappe wieder in der richtigen Position aufsetzen indem sie

diese fest andrücken und einrasten lassen. Dazu ist nicht viel Kraft erforderlich und die Schutzkappe sollte einrasten.

Wichtige Information

Die Patienten sollen die Schritte 5., 6. und 7. sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen so langsam wie möglich zu beginnen, unmittelbar bevor der Inhalator angewendet wird. Patienten sollen für die ersten Male einen Spiegel zu Hilfe nehmen. Wenn sie einen „feinen Nebel" sehen, der oben vom Inhalator oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollen sie noch einmal bei Schritt 3. anfangen.

Patienten sollten nach jeder Anwendung ihren Mund mit Wasser ausspülen und ausspucken und/oder ihre Zähne putzen um das Risiko einer oropharyngealen Candidiasis und Heiserkeit zu minimieren.

Patienten sollen sich an den Arzt wenden, wenn das Zählwerk „020" anzeigt, um die Weiterversorgung sicherzustellen. Das Zählwerk stoppt bei „000", wenn alle empfohlenen Sprühstöße inhaliert wurden. Verwenden Sie einen neuen Inhalator, wenn das Zählwerk auf „000" steht.

Patienten sollten weder versuchen, die Zahl am Zählwerk zu verändern, noch das Zählwerk vom Wirkstoffbehälter zu trennen. Das Zählwerk kann nicht verstellt werden. Es ist dauerhaft mit dem Wirkstoffbehälter verbunden.

Reinigung (auch in der Gebrauchsinformation detailliert beschrieben): Der Inhalator sollte mindestens einmal pro Woche gereinigt werden.

1. Schutzkappe abziehen.
2. Wirkstoffbehälter nicht vom Mundrohr trennen.
3. Mundstück und Mundrohr innen und außen mit einem trockenen Tuch, Taschentuch oder Wattestäbchen abwischen.
4. Schutzkappe wieder in der richtigen Position aufsetzen. Dazu ist nicht viel Kraft erforderlich und die Schutzkappe sollte leicht einrasten.

Der Wirkstoffbehälter (metall) darf nicht in Wasser gelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Samtoral Inhalatoren sollen nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Patienten sollten nicht während einer Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung ihres Asthmas auf Samtoral eingestellt werden.

Schwere Asthma-bezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Samtoral auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Behandlungsbeginn mit Samtoral verschlechtern.

Steigende Anforderungen in Bezug auf die Verwendung von Reliever/Bedarfsmedikation (kurzwirksamen Bronchodilatatoren) oder ein verlangsamtes Ansprechen auf die Reliever/Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes. Diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potentiell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen.

Wenn eine Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Samtoral-Dosis in Erwägung gezogen werden. Während der Abstufung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Danach ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Es sollte die geringste wirksame Dosis von Samtoral zur Anwendung kommen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Samtoral sollte aufgrund des Risikos eines Asthmaanfalls nicht abrupt abgebrochen werden. Die Therapie sollte unter ärztlicher Kontrolle langsam reduziert werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Samtoral bei Patienten mit offener oder geschlossener Lungentuberkulose sowie bei Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen des Respirationstrakts mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, unverzüglich eingeleitet werden.

In seltenen Fällen kann Samtoral Herzrhythmusstörungen z.B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, sowie eine leichte vorübergehende Senkung der Serum- Kaliumwerte bei hohen therapeutischen Dosen verursachen. Samtoral sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose unbehandelter Hypokaliämie oder Patienten, die für geringe Serum- Kaliumwerte anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens und Atemnot nach der Anwendung ausgelöst werden. Paradoxe Bronchospasmen müssen sofort mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Die Anwendung des Samtoral Inhalators sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternati-

ve Behandlung begonnen werden.
Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer $ß_2$-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 Kortikoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). (siehe Sektion Kinder und Jugendliche für Informationen über systemische Effekte inhalativer Kortikoide bei Kindern und Jugendlichen) Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.
Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen zwischen 500 Mikrogramm und weniger als 1000 Mikrogramm beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch wie z.B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle.
Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.
Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt weitgehend über die Lungen. Da die Anwendung einer Inhalationshilfe mit einem Inhalator die Wirkstoffabgabe in die Lunge erhöhen kann, sollte beachtet werden, dass dies möglicherweise zu einem Ansteigen des Risikos systemischer Nebenwirkungen führen könnte. Pharmakokinetische Daten mit einer Einzeldosis zeigten, dass die systemische Abgabe von Salmeterol und Fluticasonpropionat bis zu zweimal höher sein kann, wenn eine AeroChamber Plus-Inhalationshilfe mit dem Samtoral-Inhalator verwendet wird, im Vergleich zur Volumatic-Inhalationshilfe.
Die Vorteile einer Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollten den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern, allerdings können Patienten, die von oralen Kortikoiden umgestellt werden, für einen beträchtlichen Zeitraum der Gefahr einer eingeschränkten adrenalen Reserve ausgesetzt bleiben. Daher sollten diese Patienten mit besonderer Sorgfalt behandelt und die Nebennierenfunktion regelmäßig überwacht werden. Patienten, die in der Anamnese hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Die Möglichkeit einer verbleibenden Schädigung sollte bei Notfällen oder in bestimmten Situationen, die Stress verursachen könnten, in Betracht gezogen und die entsprechende Kortikosteroidbehandlung überlegt werden. Das Ausmaß der Nebennierenfunktionseinschränkung könnte es erforderlich machen, vor bestimmten Eingriffen einen Facharzt zu konsultieren.
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 Kortikoid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten Inhibitoren des Enzyms CYP3A (siehe Abschnitt 4.5).
Im Rahmen einer 3-jährigen Studie wurden bei Patienten mit COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), die Salmeterol und Fluticasonpropionat als mittels Diskus verabreichtem Kombinationspräparat erhalten hatten, vermehrt Infektionen der unteren Atemwege (insbesondere Lungenentzündung und Bronchitis) im Vergleich zu Placebo-Gruppe berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei dieser Studie zeigte sich, dass bei älteren Patienten, bei Patienten mit niedrigerem Body Mass Index (<25kg/m^2), sowie Patienten mit sehr schwerem Krankheitsverlauf (FEV_1<30% des Normwertes) das größte Risiko eine Pneumonie zu entwickeln bestand, unabhängig von der Behandlung. Die behandelnden Ärzte sollten die mögliche Entwicklung einer Pneumonie, sowie anderer Infektionen der unteren Atemwege bei Patienten mit COPD besonders im Auge behalten, da sich die klinischen Anzeichen solcher Infektionen und eine Exazerbation häufig überlappen. Falls bei einem Patienten mit schwerer COPD bereits eine Pneumonie aufgetreten ist, so sollte die Behandlung mit Samtoral überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Samtoral - Druckgasinhalation wurde in Patienten mit COPD nicht bewiesen, daher ist Samtoral - Druckgasinhalation nicht für die Anwendung an Patienten mit COPD indiziert.
Daten aus einer großen klinischen Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) lassen auf ein erhöhtes Risiko schwerer atemwegsbezogener Vorfälle oder Todesfälle bei afroamerikanischen Patienten schließen, wenn Salmeterol verwendet wird im Vergleich mit Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Patienten mit schwarzafrikanischer oder afrokaribischer Abstammung sollten daher aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich während der

Anwendung von Samtoral verschlechtern.
Die gleichzeitige Verabreichung von systemischem Ketoconazol erhöht signifikant die systemische Exposition von Salmeterol. Dies kann zu erhöhtem Auftreten systemischer Effekte führen (z.B. Verlängerung des QTc Intervalls und Herzklopfen). Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4 Hemmern sollte deshalb vermieden werden, außer wenn der Nutzen gegenüber dem potentiell erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).
Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
Pädiatrische Gruppen
Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat einnehmen (charakteristischerweise ≥ 1000 Mikrogramm/Tag) tragen ein besonderes Risiko. Besonders bei hohen Dosen über längere Zeiträume kann es zu systemischen Auswirkungen kommen. Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing Syndrom, cushingoides Aussehen, Nebennierensuppression, akute Nebennierenkrise und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression. Eine Überweisung des Kindes oder Jugendlichen an einen pädiatrischen Lungenfacharzt sollte in Betracht gezogen werden.
Bei Kindern unter Langzeitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden werden regelmäßige Größenkontrollen empfohlen. Die inhalierte Kortikosteroiddosis sollte auf die niedrigste, zur Kontrolle von Asthma gerade noch wirksame Dosis reduziert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ß-adrenerge Blocker können die Wirksamkeit von Salmeterol abschwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven ß-Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. $ß_2$ Agonist Therapie kann zu potentiell schwer wiegender Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist geboten bei akutem schwerem Asthma, da dieser Effekt durch eine begleitende Behandlung mit Xanthin Derivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.
Die gleichzeitige Anwendung von anderen ß-adrenergen Arzneimitteln kann einen potentiell additiven Effekt haben.
Fluticasonpropionat
Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First- Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom 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 erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom P450 3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.
In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, verglichen mit Fluticasonpropionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol, und moderaten CYP3A Inhibitoren so wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Deshalb ist Vorsicht geboten, und eine Langzeit-Behandlung mit solchen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, vermieden werden.
Salmeterol
Starke CYP3A4 Hemmer
Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (400 mg oral, einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhaliert, zweimal täglich) über 7 Tage eine signifikant erhöhte Plasmaexposition von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann, verglichen mit einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol alleine (siehe Abschnitt 4.4), zum erhöhten Auftreten anderer systemischer Nebenwirkungen der Salmeterolbehandlung führen (z.B. Verlängerung des QTc Intervalls und Herzklopfen).
Es konnten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglucose oder Kaliumblutwerte beobachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol erhöhte weder die Ausscheidungshalbwertszeit von Salmeterol noch die Akkumulation von Salmeterol bei wiederholten Gaben.
Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol sollte vermieden werden, außer die Vorteile überwiegen gegenüber dem potentiell erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko mit anderen starken CYP3A4 Hemmern ist wahrscheinlich (z.B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir).
Moderate CYP3A4 Hemmer

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Daten vom Menschen. Tierstudien zeigten keine Wirkung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Eine geringe Anzahl von Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1000 Geburten) zeigt keine Fehlbildungen oder feto/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität nach Gabe von ß-2-adrenorezeptoragonisten und Glukocorticosteroiden (siehe Abschnitt 5.3.) Die Anwendung von Samtoral bei Schwangeren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus. Bei der Behandlung von Schwangeren muss die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Ob Salmeterol und Fluticasonpropionat bzw. Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden ist nicht bekannt.

Studien haben ergeben, dass Salmeterol, Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden werden.

Ein Risiko beim Stillen von Neugeborenen und Säuglingen kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und dem Vorteil der Behandlung für die Mutter ist die Entscheidung zu treffen, entweder das Stillen oder die Samtoraltherapie abzubrechen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥1/10,000 bis <1/1000) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten sind aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei die Inzidenz in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

Systemorganklassen	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis im Mund- und Rachenraum Pneumonie Bronchitis Ösophageale Candidiasis	Häufig Häufig[1,3,5] Häufig[1,3] Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem), Atembeschwerden (Dyspnoe) Atembeschwerden(Bronchospasmus) Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock.	 Gelegentlich Selten Gelegentlich Selten Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten[4]
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig[3] Gelegentlich[4]
Psychiatrische Erkrankungen	Angst Schlafstörungen Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depression und Aggression (besonders bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig[1] Gelegentlich

Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom	Gelegentlich Selten[4]
Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie) Vorhofflimmern Angina Pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Irritation der Rachenschleimhaut Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxer Bronchospasmus	Sehr häufig[2,3] Häufig Häufig Häufig[1,3] Selten[4]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Blutergüsse	Häufig[1,3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgie Myalgie	Häufig Häufig[1,3] Häufig Häufig

1. unter Placebo häufig berichtet
2. unter Placebo sehr häufig berichtet
3. im Zeitraum von 3 Jahren in einer COPD-Studie berichtet
4. siehe Abschnitt 4.4
5. siehe Abschnitt 5.1

Beschreibung der einzelnen Nebenwirkungen

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer $ß_2$-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

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

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

Pädiatrische Population

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Samtoral 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 Samtoral aufgrund einer

Überdosierung des ß-Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, daher sollte der Plasmakaliumspiegel überwacht 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 wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol- Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat: Die adrenale Reserve sollte überwacht werden und die Behandlung mit einem systemischen Kortikoid kann notwendig sein. Nach erfolgter Stabilisierung sollte die Behandlung mit der empfohlenen Dosis eines inhalativen Kortikoids fortgesetzt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

In den Fällen einer sowohl akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Samtoral in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenergika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Wirkstoffen, ausgenommen Anticholinergika

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismen und pharmakodynamische Wirkungen:

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

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) $ß_2$-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 $ß_2$-Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine glucokortikoid-antinflammatorische Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Prüfungen mit Samtoral bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control", GOAL) an 3416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Samtoral mit dem inhalativen Kortikoid Fluticasonpropionat allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmamanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer **vollständigen Asthmakontrolle oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Samtoral mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

*Gute Asthmakontrolle wurde mit Samtoral schneller als mit inhalativem Kortikoid (ICS) allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50% der Patienten eine gute Asthmakontrolle über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Samtoral behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten betrug die Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen Asthmakontrolle bei den mit Samtoral behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienergebnisse zeigten folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	***Salmeterol/FP***		***FP***	
	Gute Kontrolle	***Vollständige Kontrolle***	***Gute Kontrolle***	***Vollständige Kontrolle***
Keine ICS (kurzwirksame $Beta_2$-Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte ICS (≤500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (>500 bis1000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS /Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %

Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

* Gute Asthmakontrolle; weniger als oder genau zwei Tage mit Symptom Score größer als 1 (Symptom Score 1 wird definiert als „Symptome für einen kurzen Zeitraum im Laufe des Tages), Gebrauch von kurzwirksamen $ß_2$-Agonisten an weniger oder genau 2 Tagen und weniger als oder genau 4 mal pro Woche, größer als oder genau 80% des prognostizierten mittleren morgendlichen PEF Wertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen $ß_2$-Agonisten, größer als oder genau 80% des prognostizierten mittleren morgendlichen PEF Wertes, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

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

Eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 318 Patienten ab 18 Jahren mit persistierendem Asthma untersuchte die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Inhalationen zweimal täglich (doppelte Dosis) Samtoral über zwei Wochen. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen jeder Stärke von Samtoral über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen zu einem geringen Ansteigen der Beta-Agonist-bezogenen Nebenwirkungen führte (Tremor; 1 Patient [1%] vs. 0, Palpitationen; 6 [3%] vs 1 [<1%], Muskelkrämpfe; 6[3%] vs 1 [<1%]) und einer ähnlichen Inzidenz von mit inhalativen Kortikosteroiden in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen (z.B. orale Candidiasis; 6 [6%] vs 16 [8%], Heiserkeit; 2 [2%] vs 4 [2%]) verglichen mit einer Inhalation zweimal täglich. Der geringe Anstieg der ß-Agonist-bezogenen Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn der Arzt daran denkt, die Samtoral -Dosis bei erwachsenen Patienten, die kurzfristig (bis zu 14 Tage) eine zusätzlich Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden benötigen, zu verdoppeln.

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Studie in den USA über 28 Wochen, welche 13176 Patienten auf Salmeterol (50 Mikrogramm zweimal täglich) und 13179 Patienten auf Placebo - zusätzlich zu der üblichen Asthmatherapie des Patienten - randomisierte. In die Studie aufgenommen wurden Patienten ab 12 Jahren, mit Asthma und unter gegenwärtiger Asthmamedikation (aber keine langwirksamen $Beta_2$- Agonisten). Eine Verwendung inhalativer Kortikosteroide (ICS) bei Studieneintritt wurde vermerkt, war aber in der Studie nicht erforderlich. Der primäre Endpunkt in SMART war die kombinierte Anzahl atemwegsbezogener Todesfälle und atemwegsbezogener lebensbedrohlicher Erfahrungen.

Erkenntnisse aus SMART: primärer Endpunkt

Patientengruppe	***Anzahl der primären Endpunkt-Vorfälle/Anzahl der Patienten***		***Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)***
	Salmeterol	***Placebo***	
Alle Patienten	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Afroamerikanische Patienten	***20/2,366***	***5/2,319***	***4.10 (1.54, 10.90)***

(Das fett gekennzeichnete Risiko ist statistisch signifikant auf dem 95%-Niveau.)

Erkenntnisse aus SMART bei Baseline-Verwendung inhalativer Steroide: sekundäre Endpunkte

	Anzahl der sekundären Endpunkt-Vorfälle/Anzahl der Patienten		***Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)***
	Salmeterol	***Placebo***	
Atemwegsbezogener Todesfall			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Kombination Asthma-bezogener Todesfall oder lebensbedrohliche Erfahrung			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Asthma-bezogener Todesfall			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	9/7049	0/7041	*

(*=konnte nicht berechnet werden, da es in der Placebogruppe keine Vorfälle gab. Das fett gekennzeichnete Risiko ist statistisch signifikant auf dem 95%-Niveau. Die sekundären Endpunkte in obiger Tabelle erreichten in der gesamten Population statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte der Kombination Todesfall oder lebensbedrohliche Erfahrung jeglicher Ursache, Todesfall jeglicher Ursache, oder Hospitalisierung jegli-

cher Ursache erreichten in der gesamten Population keine statistische Signifikanz.

Kinder und Jugendliche

In Studie SAM101667, bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma, zeigte sich die Kombination von Salmeterol/ Fluticasonpropionat in Bezug auf Symptomkontrolle und Lungenfunktion gleichermaßen wirksam wie eine Verdoppelung der Dosis von Fluticasonpropionat. Diese Studie war nicht zur Untersuchung der Auswirkung auf Exazerbationen konzipiert.

In einer Studie, die 4 bis 11 jährige Kinder [n=428] randomisierte, wurde Salmeterol/Flutikasonpropionat DISKUS (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zweimal täglich) mit Salmeterol/Flutikasonpropionat Druckgasinhalation (25/50 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich) über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen verglichen. Die angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert beim mittleren morgendlichen PEF Wert in den Wochen 1-12 betrug 37,7 L/min in der DISKUS Gruppe und 38,6L/min in der Druckgasinhalationsgruppe. Beide Behandlungsgruppen zeigten Verbesserungen bei Notfall- und Symptom-freien Tagen und Nächten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab.

Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol:

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 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 bis 11% der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden.

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

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

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit über 21 Behandlungstage mit Samtoral 25 Mikrogramm/50 Mikrogramm Druckgasinhalation (2 Inhalation mit 2 Sprühstoße pro Tag mit oder ohne Inhalationshilfe) oder Samtoral Diskus levis 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm (1 Inhalation 2 mal pro Tag) wurde bei 31 Kinder zwischen 4 und 11 Jahren mit leichtem Asthma evaluiert. Die systemische Aufnahme von Fluticasonpropionat war vergleichbar für Samtoral Druckgasinhalation mit Inhalationshilfe (107pg h/mL [95% CI: 45.7, 252.2]) und Samtoral Diskus (138pg h/mL [95% CI: 69.3, 273.2]), jedoch geringer für Samtoral Druckgasinhalation (24pg h/mL [95% CI: 9.6, 60.2]). Die systemische Aufnahme von Salmeterol war vergleichbar für Samtoral Druckgasinhalation, Samtoral Druckgasinhalation mit Inhalationshilfe und Samtoral Diskus (126 pg h/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg h/mL [95% CI: 54, 200] bzw. 110 pg h/mL [95% CI: 55, 219]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Salmeterol und Fluticasonpropionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Glucokortikoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Präklinische Studien mit Salmeterol ergaben nur bei hoher Exposition Hinweise auf eine embryofötale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Glucokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositio-

nen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt.
Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer großen Anzahl von Tierspezies, die über Zeiträume von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxischen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Treibmittel: Norfluran (HFA 134a).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
Der Behälter enthält eine Druckgasinhalation. Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen, vor direktem Sonnenlicht schützen. Den Behälter nicht durchbohren oder verbrennen, auch wenn er leer ist.
Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältern kann die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel abnehmen, wenn der Behälter kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Suspension ist in einem innen lackierten 8 ml Aluminium-Druckbehälter enthalten, der mit einem Dosierventil versiegelt ist. Die Wirkstoffbehälter werden in violette Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer Schutzkappe versehen sind. Der Behälter ist mit einem Zählwerk versehen, das die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße des Arzneimittels anzeigt. Die Zahl erscheint in einem Fenster an der Rückseite des Kunststoff- Mundrohres. Ein Druckbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.
Die Inhalatoren sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten:
1 x 1 Druckgasinhalator mit 120 Sprühstößen
oder 3 x 1 Druckgasinhalator mit 120 Sprühstößen
oder 10 x 1 Druckgasinhalator mit 120 Sprühstößen (Klinikpackung).
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

Allen Pharmazeutika Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

1–23953

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Jänner 2001 / 16. Juni 2010

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich
1 x 1 Druckgasinhalator mit mindestens 120 Sprühstößen.