

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Samtoral Diskus levis 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Samtoral Diskus standard 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Samtoral Diskus forte 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede einmalige Inhalation liefert eine abgegebene Dosis (die Dosis die das Mundstück verlässt) von 47 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 92, 231 oder 460 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer Einzeldosis von 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede abgegebene Dosis enthält bis zu 12,5 mg Laktose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Inhalationsgerät aus Plastik, das einen Blisterfolienstreifen mit 28 oder 60 regelmäßig angeordneten Blistern beinhaltet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale

Samtoral Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamen β_2 -Agonisten und inhalativem Kortikosteroid in Kombination angezeigt ist:

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

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Hinweis: Die Stärke Samtoral 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Samtoral ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD, mit $FEV_1 < 60\%$ des Normwertes (präbronchodilatatorisch) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

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, Samtoral Diskus täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke des Samtoral, 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 Kortikosteroid allein zu inhalieren.** Patienten, die einen langwirksamen β_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. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma bronchiale

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

oder

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

oder

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 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 Initialdosierung 2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und abgewogen werden, ob auf die Inhalation mit einem Kortikosteroid allein reduziert werden kann. Während der Abstufung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig.

Wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Samtoral ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Samtoral 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm ist für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale nicht geeignet; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikosteroid 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 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

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

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

COPD

Erwachsene:

2-mal täglich 1 Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

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.

Anwendung des Diskus:

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Krankheitsverschlechterung

Samtoral Diskus soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer 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 Relievern/Bedarfsmedikation (kurzwirksamen Bronchodilatoren) 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 potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis 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. Es sollte die geringste wirksame Dosis von Samtoral zur Anwendung kommen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit akuten COPD-Exazerbationen ist typischerweise eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden indiziert; infolgedessen sollten Patienten darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich die Symptome unter Behandlung mit Samtoral verschlechtern.

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit Samtoral nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie auch mit

einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein, es sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Wie alle kortikosteroidhaltigen 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.

Kardiovaskuläre Effekte

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.

Hyperglykämie

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.

Paradoxe Bronchospasmen

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 von Samtoral Diskus sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Hilfsstoffe

Samtoral enthält Lactosemonohydrat bis zu 12,5 mg pro Einzeldosis. Diese Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Intoleranz unbedenklich. Der Hilfsstoff Lactose enthält kleine Mengen an Milchprotein, das allergische Reaktionen verursachen kann

Systemische Kortikosteroid-Effekte

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid 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 Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Gesichtszüge, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern)

(siehe Sektion *Kinder und Jugendliche* für Informationen über systemische Effekte inhalativer Kortikosteroide bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei 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, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Die Vorteile einer Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikosteroiden vermindern, allerdings können Patienten, die von oralen Kortikosteroiden 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 systemischer Kortikosteroide erhielten, sind 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 Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten Inhibitoren des Enzyms CYP3A (siehe Abschnitt 4.5).

Pneumonien bei Patienten mit COPD

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde in COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht, doch dies konnte nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen 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 starken CYP3A4 Hemmern

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, es sei denn der Nutzen überwiegt das potentiell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 (CSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

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, cushingoide Gesichtszüge, adrenale Suppression, akuter Ausfall des Nebennierenrindenhormons 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 inhalierten Kortikosteroiden werden regelmäßige Größenkontrollen empfohlen. **Die inhalierte Kortikosteroiddosis sollte auf die niedrigste, zur Kontrolle von Asthma gerade noch wirksame Dosis reduziert werden.**

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -adrenerge Blocker können die Wirksamkeit von Salmeterol abschwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung von sowohl nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Therapie mit β_2 Agonisten kann zu potentiell schwerwiegender 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 betaadrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Fluticasonpropionat

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

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat 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 adrener Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen.

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, Cobicistat-haltigen Produkten, und moderaten CYP3A Inhibitoren so wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Kombinationen sollten vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potentiell erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen, in diesem Fall sollten die Patienten hinsichtlich systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht 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 Clearanceshalbwertszeit 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 große Anzahl von Daten über schwangere Frauen (mehr als 1000 Geburten) zeigt keine Fehlbildungen oder fetoneonatale Toxizität in Zusammenhang mit Samtoral. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität nach Gabe von β_2 -adrenorezeptoragonisten und Glukokortikosteroiden (siehe Abschnitt 5.3.).

Die Anwendung von Samtoral bei Schwangeren sollte 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 sollte die niedrigste wirksame Dosis an Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Ob Salmeterol und Fluticasonpropionat bzw. Metaboliten in die Brustmilch 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 Samtoral-Therapie abubrechen.

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

Samtoral Diskus 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$) 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 | Häufig |
| | Pneumonie (bei COPD Patienten) | Häufig ^{1,3,5} |
| | Bronchitis | Häufig ^{1,3} |
| | Ösophageale Candidiasis | Selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: | |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung | Gelegentlich |
| | Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem) | Selten |
| | Atembeschwerden (Dyspnoe) | Gelegentlich |
| | Atembeschwerden (Bronchospasmus) | Selten |
| Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock. | Selten | |
| Endokrine Erkrankungen | Cushing-Syndrom, cushingoide Gesichtszüge, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte | Selten ⁴ |
| Stoffwechsel und Ernährungsstörungen | Hypokaliämie | Häufig ³ |
| | Hyperglykämie | Gelegentlich ⁴ |

| Systemorganklassen | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Psychiatrische Erkrankungen | Angst | Gelegentlich |
| | Schlafstörungen | Gelegentlich |
| | Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) | Selten |
| | Depression und Aggression (besonders bei Kindern) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig ¹ |
| | Tremor | Gelegentlich |
| Augenerkrankungen | Katarakt | Gelegentlich |
| | Glaukom | Selten ⁴ |
| | Verschwommenes Sehen | Nicht bekannt ⁴ |
| Herzerkrankungen | Palpitationen | Gelegentlich |
| | Tachykardie | Gelegentlich |
| | Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie) | Selten |
| | Vorhofflimmern | Gelegentlich |
| | Angina Pectoris | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nasopharyngitis | Sehr häufig ^{2,3} |
| | Irritation der Rachenschleimhaut | Häufig |
| | Heiserkeit/Dysphonie | Häufig |
| | Sinusitis | Häufig ^{1,3} |
| | Paradoxe Bronchospasmus | Selten ⁴ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Blutergüsse | Häufig ^{1,3} |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Muskelkrämpfe | Häufig |
| | Traumatische Frakturen | Häufig ^{1,3} |
| | Arthralgie | Häufig |
| | Myalgie | 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 β_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 sollen sofort mit einem rasch wirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Die Anwendung von Samtoral Diskus 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 Diskus 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 Diskus sollte währenddessen fortgeführt werden.

Pädiatrische Population

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Gesichtszüge, 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 β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikosteroid-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 wiederhergestellt 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 Kortikosteroid kann notwendig sein. Nach erfolgter Stabilisierung sollte die Behandlung mit der empfohlenen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids 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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Samtoral enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkungsmechanismen haben.

Die beiden Wirkungsmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver, lang wirksamer (12 Stunden) β_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 β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische 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 Kortikosteroid (Fluticasonpropionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids 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 Kortikosteroid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikosteroiddosis erreicht.

*Gute Asthmakontrolle wurde mit Samtoral schneller als mit inhalativem Kortikosteroid (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 (> 500-1000 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 Beta₂-Agonisten an weniger als oder genau zwei Tagen und weniger als oder genau viermal 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 Beta₂-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 β -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 Beta-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.

Samtoral COPD – klinische Prüfungen

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Samtoral Diskus 50/500 Mikrogramm 2-mal täglich, Salmeterol Diskus 50 Mikrogramm 2-mal täglich, Fluticasonpropionat (FP) Diskus 500 Mikrogramm 2-mal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD, mit FEV₁ < 60 % des Normwertes (präbronchodilatatorisch) bei Studienbeginn, wurden auf doppelblinde Medikation randomisiert. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, lang wirksamen Bronchodilatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden. Der Überlebensstatus nach 3 Jahren wurde bei allen Patienten, ungeachtet einer Absetzung der Studienmedikation, erhoben. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren im Vergleich von Samtoral mit Placebo.

| | | | | |
|--|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | Placebo N = 1524 | Salmeterol 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | Samtoral 50/500 N = 1533 |
|--|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|

| Gesamt mortalität nach 3 Jahren | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Todesfälle (%) | 231 (15,2 %) | 205 (13,5 %) | 246 (16,0 %) | 193 (12,6 %) |
| Hazard Ratio gegenüber Placebo (CIs) p Wert | N/A | 0,879 (0,73, 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89, 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹ |
| Hazard Ratio Samtoral 50/500 gegenüber Einzelkomponenten (CIs) p Wert | N/A | 0,932 (0,77, 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64, 0,93) 0,007 | N/A |

1. Nicht signifikanter P Wert nach Adjustierung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert

Mit Samtoral behandelte Patienten zeigten im Verlauf von 3 Jahren einen Trend zu verbesserten Überlebensraten im Vergleich zur Placebo-Gruppe, ohne jedoch das statistische Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ zu erreichen.

Der Prozentsatz der Patienten, die innerhalb von 3 Jahren an COPD-bedingten Ursachen verstorben sind, betrug 6,0 % unter Placebo, 6,1 % unter Salmeterol, 6,9 % unter FP und 4,7 % unter Samtoral.

Die durchschnittliche Zahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr wurde mit Samtoral im Vergleich zur Therapie mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate in der Samtoral-Gruppe 0,85, verglichen mit 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe sowie 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies bedeutet eine Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen um 25 % (95 % CI: 19 % bis 31 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo, 12 % im Vergleich zu Salmeterol (95 % CI: 5 % bis 19 %, $p = 0,002$) und 9 % im Vergleich zu FP (95 % CI: 1 % bis 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol und FP bewirkten eine signifikante Reduktion der Exazerbationsraten verglichen mit Placebo um 15 % (95 % CI: 7 % bis 22 %; $p < 0,001$) bzw. 18 % (95 % CI: 11 % bis 24 %; $p < 0,001$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen nach St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), verbesserte sich unter allen aktiven Therapien, verglichen mit Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre betrug unter Samtoral -3,1 Einheiten im Vergleich zu Placebo (95 % CI: -4,1 bis -2,; $p < 0,001$), -2,2 Einheiten ($p < 0,001$) im Vergleich zu Salmeterol, sowie -1,2 Einheiten ($p = 0,017$) im Vergleich zu FP. Als klinisch relevant gilt eine Senkung um 4 Einheiten.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit, eine als unerwünschte Wirkung berichtete Pneumonie zu erleiden, betrug für Placebo 12,3 %, für Salmeterol 13,3 %, für FP 18,3 % und für Samtoral 19,6 % (Hazard Ratio für Samtoral verglichen mit Placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 bis 2,01, $p < 0,001$). Es gab keinen Anstieg der auf Pneumonien zurückzuführenden Todesfälle; die Anzahl der Todesfälle während der Therapie, die primär auf Pneumonie zurückgeführt wurden, betrug 7 für Placebo, 9 für Salmeterol, 13 für FP und 8 für Samtoral. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % Placebo, 5,1 % Salmeterol, 5,4 % FP und 6,3 % Samtoral; Hazard Ratio Samtoral verglichen mit Placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 bis 1,72, $p = 0,248$).

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

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Replikationsstudien in Parallelgruppen zum Vergleich der Wirkung von Samtoral 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich (einer in der Europäischen Union nicht zugelassenen Dosis zur Behandlung von COPD) und Salmeterol 50 Mikrogramm 2-mal täglich auf die jährliche Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei Patienten mit COPD, mit FEV₁ < 50 % des Normwerts und Exazerbationen in der Vorgeschichte. Mittelschwere/schwere Exazerbationen wurden definiert als: Verschlechterung von Symptomen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder einen stationären Krankenhausaufenthalt des Patienten erforderlich machte.

Den Studien ging eine 4-wöchige Run-in-Phase voraus, während der alle Patienten "open-label" Salmeterol/FP 50/250 zur Standardisierung der COPD-Pharmakotherapie sowie zur Stabilisierung der Krankheit erhielten, bevor sie für die Dauer von 52 Wochen auf die verblindete Studienmedikation randomisiert wurden. Die Patienten wurden 1:1 auf Salmeterol/FP 50/250 (Gesamt ITT n = 776) oder Salmeterol (Gesamt ITT n = 778) randomisiert. Vor dem Run-in setzten die Patienten ihre vorherige COPD-Medikation ab, mit Ausnahme von kurz-wirksamen Bronchodilatoren. Die gleichzeitige Verwendung inhalativer lang-wirksamer Bronchodilatoren (β_2 -Agonisten und Anticholinergika), von Ipratropium/Salbutamol-Kombinationsprodukten, oraler β_2 -Agonisten sowie Theophyllinpräparaten wurde während der Behandlungszeit nicht gestattet. Orale Kortikosteroide und Antibiotika wurden zur akuten Behandlung von COPD-Exazerbationen mit speziellen Benutzungsanweisungen gestattet. Während der Studie verwendeten die Patienten Salbutamol als Bedarfsmedikation.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Samtoral 50/250 gegenüber Salmeterol zu einer signifikant niedrigeren jährlichen Rate mittelschwerer/schwerer COPD - Exazerbationen führte (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53 pro Patient und Jahr, Rate Ratio 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83, p < 0,001; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patient pro Jahr, Rate Ratio 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83, p < 0,001). Die Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation, jährliche Rate der Exazerbationen, die die Gabe oraler Kortikosteroide erforderlich machten, sowie ein präbronchodilatatorischer morgendlicher FEV₁) waren signifikant besser unter Samtoral 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich als unter Salmeterol. Das Verträglichkeitsprofil war für Samtoral 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich mit Salmeterol vergleichbar, mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannter lokaler Nebenwirkungen (Candidiasis und Dysphonie). Pneumonie-bezogene Ereignisse wurden bei 55 (7 %) Patienten unter Samtoral 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich sowie bei 25 (3 %) Patienten unter Salmeterol berichtet. Die höhere Inzidenz berichteter Pneumonien bei Samtoral 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich scheint dieselbe Größenordnung wie die Inzidenz zu haben, die bei Samtoral 50/500 Mikrogramm 2-mal täglich in der TORCH-Studie berichtet wurde.

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 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 Beta₂-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-bedingte 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, das 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 11679 bzw. 6208 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 nachfolgende Tabelle).

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-bedingte Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod) | 34 (0,6 %) | 33 (0,6 %) | 27 (0,9 %) | 21 (0,7 %) |
| Salmeterol/FP vs.FP Hazard Ratio (95% CI) | 1,029 (0,638 - 1,662) ^a | | 1,285 (0,726 - 2,272) ^b | |
| Tod | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asthma-bedingte Krankenhausaufenthalt | 34 | 33 | 27 | 21 |
| Endotracheale Intubation | 0 | 2 | 0 | 0 |

^aWenn der resultierende obere 95% CI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

^b Wenn der resultierende obere 95% CI Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

Bezüglich dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt 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.

| | 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% CI) | 0,787 (0,698, 0,888) | | 0,859 (0,729, 1,012) | |

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 12 Wochen dauernden Studie mit 4- bis 11- jährigen Kindern [n = 257], welchen zweimal täglich entweder Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/100 oder Salmeterol 50 Mikrogramm und Fluticasonpropionat 100 Mikrogramm verabreicht wurde, zeigte sich in beiden Patientengruppen eine 14 %ige Steigerung des maximalen expiratorischen Spitzenflusses sowie Verbesserungen im Symptomenscore und im Gebrauch von Salbutamol für Notfälle. Es waren keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ersichtlich. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheitsparameter.

In einer 12 Wochen dauernden randomisierten Studie im Parallelgruppendesign mit 4- bis 11-jährigen Kindern [n = 203] mit persistierendem Asthma, die trotz inhalativem Kortison symptomatisch waren, war Sicherheit das primäre Ziel. Die Kinder erhielten zweimal täglich entweder Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/100 Mikrogramm) oder nur Fluticasonpropionat (100 Mikrogramm). Zwei Kinder, die Salmeterol/Fluticasonpropionat einnahmen und 5 Kinder, die Fluticasonpropionat einnahmen, schieden aus der Studie aus, da sich das Asthma verschlechterte. Nach 12 Wochen hatte keines der Kinder in beiden Therapiegruppen eine ungewöhnlich niedrige 24 Stunden Kortisol Clearance mit dem Harn. Es waren keine weiteren Unterschiede in Bezug auf das Sicherheitsprofil zwischen den Patientengruppen ersichtlich.

Fluticasonpropionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

Es wurde eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der elektronische Patientenakten aus UK 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.

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 % CI: 0,5 - 2,3) für FP exponierte versus nicht-FP ICS exponierte Frauen mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 % CI: 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 across the asthma severity strata 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 15840 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. 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 oder COPD 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 Carboxylsäuremetabolit. 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

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, die Daten von 9 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Inhalationsgeräten (Diskus, Druckgasinhalation) verwendete, und die 350 Patienten mit Asthma im Alter von 4 bis 77 Jahren (174 Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren) inkludierte, wurde eine höhere systemische Exposition mit Fluticasonpropionat in Folge der Behandlung mit Samtoral Diskus 50/100 im Vergleich mit Fluticasonpropionat Diskus 100 festgestellt.

Geometrischer Mittelwert [90 % CI] für den Vergleich Salmeterol/Flutikasonpropionat vs. Flutikasonpropionat Diskus bei Populationen von Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen

| Behandlung (Test vs. Ref) | Population | AUC | C_{max} |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Salmeterol/ Fluticasonpropionat Diskus 50/100 Fluticasonpropionat Diskus 100 | Kinder (4–11 Jahre) | 1,20 [1,06 – 1,37] | 1,25 [1,11 – 1,41] |
| Salmeterol/ Fluticasonpropionat Diskus 50/100 Fluticasonpropionat Diskus 100 | Jugendliche/ Erwachsene (≥ 12 Jahre) | 1,52 [1,08 – 2,13] | 1,52 [1,08 – 2,16] |

Die Wirkung einer Behandlung über einen Zeitraum von 21 Tagen mit Samtoral 25/50 Mikrogramm Druckgasinhalation (2 Inhalationen zweimal täglich mit oder ohne Inhalationshilfe) oder Samtoral Diskus levis 50/100 Mikrogramm (1 Inhalation zweimal täglich) wurde bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma bronchiale beurteilt. Die systemische Exposition von Salmeterol war für Samtoral Druckgasinhalation, Samtoral Druckgasinhalation mit Inhalationshilfe und Samtoral Diskus vergleichbar (126 pg

h/mL [95 % CI: 70, 225], 103 pg h/mL [95 % CI: 54, 200], beziehungsweise 110 pg h/mL [95 % CI: 55, 219]). Die systemische Exposition von Fluticasonpropionat war für Samtoral Druckgasinhalation mit Inhalationshilfe (107 pg h/mL [95 % CI: 45.7, 252.2]) und Samtoral Diskus vergleichbar (138 pg h/mL [95 % CI: 69.3, 273.2]), jedoch geringer für Samtoral Druckgasinhalation (24 pg h/mL [95 % CI: 9.6, 60.2]).

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 Glukokortikosteroide 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 embryofötale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Glukokortikosteroid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat zeigten irgendein Potenzial für genetische Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hilfsstoff: Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver zur Inhalation ist in Blistern aus einer beschichteten PVC-Bodenfolie mit einer ablösbaren Deckelverbundfolie enthalten. Der Blisterstreifen ist in einem Inhalationsgerät aus violetterem Plastik enthalten.

Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten

- 1 Diskus mit 28 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 2 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 3 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation
- oder 10 x 1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durch den Diskus wird ein Pulver freigesetzt, das inhaliert wird und in die Lungen gelangt. Ein Zählwerk am Diskus zeigt die Zahl der noch verbleibenden Einzeldosen an. Ausführliche Bedienungshinweise sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allen Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

| | |
|---------------------------------------------|----------------|
| Samtoral Diskus levis 50/100 Mikrogramm: | Z.Nr.: 1-22899 |
| Samtoral Diskus standard 50/250 Mikrogramm: | Z.Nr.: 1-22898 |
| Samtoral Diskus forte 50/500 Mikrogramm: | Z.Nr.: 1-22897 |

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.02.1999 / 07.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Diskus mit 60 Einzeldosen Pulver zur Inhalation