

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Soltel 25 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis (aus dem Ventil) enthält 25 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat). Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (aus dem Mundstück) von 21 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Dosis (aus dem Ventil) enthält 1,6 mg/Dosis Ethanol.

Jede Dosis (aus dem Ventil) Dosis enthält 7 Nanogramm/Dosis Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension.

Eine weiße homogene Suspension in einem Aluminiumbehältnis mit einem passenden Dosierventil und einem grünen Kunststoffmundstück mit einer hellgrünen Kunststoffschutzhülle.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Regelmäßige symptomatische Zusatzbehandlung der reversiblen Verengung der Atemwege bei erwachsenen und jugendlichen Asthma-Patienten, einschließlich Patienten mit nächtlichem Asthma, deren Asthma mit inhalativen Kortikosteroiden gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vorbeugung des anstrengungsbedingten Asthmas.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Behandlung von erwachsenen Patienten mit COPD.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soltel 25 Mikrogramm wird nur bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter und Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren angewendet.

Soltel 25 Mikrogramm ist nicht angezeigt bei Kindern im Alter von 12 Jahren oder jünger.

Zur Inhalation.

Soltel 25 Mikrogramm sollte regelmäßig angewendet werden. Der maximale Nutzen der Behandlung zeigt sich, nachdem mehrere Dosen des Arzneimittels inhaliert wurden. Da die übermäßige Dosierung von Arzneimitteln dieser Klasse zu Nebenwirkungen führen kann, sollte die Dosierung oder die Häufigkeit der Anwendung nur auf ärztlichen Rat hin erhöht werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 13 bis 17 Jahren:

Zwei Sprühstöße zu 25 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich.

Bei Asthma-Patienten mit einer schwerwiegenderen Atemwegsobstruktion kann die Inhalation von bis zu vier Sprühstößen zu 25 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich einen Nutzen bringen.

Kinder im Alter von 12 Jahren oder jünger:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soltel 25 Mikrogramm bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Soltel 25 Mikrogramm bei Kindern im Alter von 12 Jahren oder jünger nicht empfohlen.

COPD

Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber:

Zwei Sprühstöße zu 25 Mikrogramm Salmeterol zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche im Alter unter 18 Jahren:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Soltel 25 Mikrogramm bei Kindern im Alter von 12 Jahren und jünger oder Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren, wenn Soltel 25 Mikrogramm zur Anwendung bei COPD verschrieben wird.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Es besteht keine Notwendigkeit zur Anpassung der Dosis bei älteren Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es besteht keine Notwendigkeit zur Anpassung der Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Salmeterol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Hinweise für die Anwendung:

Den Patienten sollte die ordnungsgemäße Anwendung des Inhalators sorgfältig erklärt werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation sollte der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Dieser Inhalator ist für die Anwendung in vertikaler Position konzipiert.

1. Die Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken auf beiden Seiten abziehen.
2. Dann sollten sie überprüfen, ob das Mundstück innen und außen sauber ist und ob lose Partikel vorhanden sind.
3. Vor der Anwendung sollten die Patienten den Inhalator kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass alle losen Partikel entfernt wurden und der Inhalt des Inhalators gleichmäßig gemischt wurde. Vor der ersten Anwendung sollten die Patienten zwei Sprühstöße in die Luft abgeben, um sicherzugehen, dass der Inhalator funktioniert. Nach der Reinigung oder wenn der Inhalator eine Woche oder länger nicht in Gebrauch war, sollten die Patienten einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um sicherzustellen, dass er funktioniert.
4. Die Patienten sollten den Inhalator im Sitzen oder Stehen senkrecht zwischen Fingern und Daumen halten, wobei der Daumen auf die Unterseite unter dem Mundstück gelegt wird.
5. Die Patienten sollten so stark wie möglich ausatmen, ohne dass es unangenehm ist, und dann das Mundstück zwischen die Zähne in den Mund nehmen und die Lippen um das Mundstück schließen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nicht in das Mundstück zu beißen.
6. Unmittelbar nach Beginn des Einatmens durch den Mund sollen die Patienten von oben auf den Inhalator drücken, um Salmeterol freizusetzen, während sie dabei weiter gleichmäßig und tief einatmen.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, sollten sie den Inhalator aus dem Mund und den Finger von der Oberseite des Inhalators wegnehmen. Sie sollten den Atem weiterhin so lange wie möglich anhalten, ohne dass dies unangenehm ist.
8. Wenn die Patienten einen zusätzlichen Sprühstoß inhalieren, sollten sie den Inhalator weiter senkrecht halten, etwa eine halbe Minute lang warten und anschließend die Schritte 4 bis 7 wiederholen.
9. Nach dem Gebrauch sollten die Patienten immer die Schutzkappe wieder auf das Mundstück aufsetzen, um Staub und Schmutz fernzuhalten.

Die Schutzkappe wird mit festem Druck auf das Mundstück gesetzt, bis sie einrastet.

Wichtig

Die Schritte 5, 6 und 7 sollen nicht hastig durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass die Patienten unmittelbar vor der Anwendung des Inhalators beginnen, so langsam wie möglich einzuatmen.

Die Patienten sollten die Anwendung zunächst einige Male vor dem Spiegel üben. Wenn oben am Inhalator oder seitlich am Mund ein „Sprühnebel“ erkennbar ist, sollten sie noch einmal mit Schritt 4 beginnen.

Für Menschen mit wenig Kraft in den Händen ist es womöglich einfacher, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Die beiden Zeigefinger sollten oben auf den Inhalator und beide Daumen auf die Unterseite unter das Mundstück gelegt werden.

Patienten, denen es schwer fällt, das Freisetzen des Sprühstoßes aus dem Inhalator und das Einatmen zeitlich aufeinander abzustimmen – was bei älteren Patienten häufig der Fall ist – sollten Soltel 25 Mikrogramm mit einer Volumatic®-Inhalationshilfe anwenden.

Damit das inhalierte Arzneimittel bestmöglich in die Lunge gelangt, sollten die Patienten in den korrekten Gebrauch des Inhalators und der Inhalationshilfe eingewiesen werden. Die Anwendungstechnik sollte regelmäßig überprüft werden.

In der Gebrauchsinformation der Volumatic®-Inhalationshilfe finden die Patienten ausführliche Angaben zur korrekten Handhabung und Anwendung der Inhalationshilfe.

Wenn der Inhalator sehr kalt aufbewahrt wurde, sollte der Patient das Metallbehältnis aus dem Kunststoffgehäuse nehmen und es ein paar Minuten lang in den Händen aufwärmen. Nach dem Aufwärmen sollte vor der Anwendung ein Sprühstoß in die Luft abgegeben werden.

Reinigung des Inhalators

Der Inhalator sollte mindestens einmal pro Woche folgendermaßen gereinigt werden:

1. Die Schutzkappe vom Mundstück abnehmen.
2. Das Wirkstoffbehältnis darf nicht aus dem Kunststoffgehäuse genommen werden.
3. Das Mundstück innen und außen sowie das Kunststoffgehäuse mit einem trockenen Stoff- oder Papiertuch abwischen.
4. Vor der nächsten Anwendung einen Sprühstoß in die Luft abgeben.
5. Die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen.

Die Patienten dürfen das Metallbehältnis nicht in Wasser eintauchen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Soltel enthält (3-sn-Phosphatidyl)cholin [Soja] und ist bei Patienten mit Erdnuss- oder (3-sn-Phosphatidyl)cholin [Soja]-Allergie kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthmabehandlung sollte in der Regel einem Stufenprogramm folgen, wobei der Behandlungserfolg klinisch und durch Lungenfunktionstests zu überwachen ist.

Salmeterol sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma angewendet werden (und ist dafür auch nicht ausreichend).

Salmeterol ist bei Asthma kein Ersatz für orale oder inhalative Kortikosteroide, sondern eine ergänzende Therapie dazu. Asthma-Patienten müssen ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sie ohne ärztlichen Rat die Steroid-Therapie weder absetzen noch die Dosierung verringern dürfen, auch wenn es ihnen unter Salmeterol besser geht.

Salmeterol ist nicht zur Behandlung akuter Asthma-Symptome vorgesehen. Dafür ist ein schnell- und kurzwirksamer inhalativer Bronchodilatator erforderlich. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Inhalator für die Linderung von akuten Asthma-Symptomen immer griffbereit zu haben.

Ein vermehrter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Linderung von Asthma-Symptomen deutet auf eine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle hin. Der Patient sollte angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Behandlung mit dem kurzwirkenden Bronchodilatator eine schlechtere Wirkung zeigt oder mehr Inhalationen als üblich erforderlich sind. In diesem Fall sollte der Patient untersucht und es sollte erwogen werden, ob eine verstärkte entzündungshemmende Therapie erforderlich ist (z. B. höhere Dosen des inhalativen Kortikosteroids oder eine Therapie mit einem oralen Kortikosteroid).

Salmeterol kann zwar als Zusatztherapie angewendet werden, wenn mit inhalativen Kortikosteroiden keine ausreichende Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht wird, doch sollte die Anwendung von Salmeterol nicht während einer akuten schweren Asthma-Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung ihres Asthmas eingeleitet werden.

Schwere Asthma-bedingte Exazerbationen und unerwünschte Ereignisse können bei der Behandlung mit Salmeterol auftreten. Die Patienten sollten die Behandlung fortsetzen, aber ärztlichen Rat einholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich nach der Einleitung von Salmeterol verschlechtern.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthma-Kontrolle kann lebensbedrohlich sein und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Eine Steigerung der Kortikosteroid-Therapie sollte erwogen werden. In solchen Fällen kann eine tägliche Messung des Peak-Flow ratsam sein. Als Erhaltungstherapie bei der Asthma-Behandlung sollte Salmeterol in Kombination mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden gegeben werden. Lang wirksame Bronchodilatoren sollten bei der Asthma-Erhaltungstherapie nicht die einzige Therapie oder die Haupttherapie sein (siehe Abschnitt 4.1).

Wenn eine Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Salmeterol-Dosis in Erwägung gezogen werden. Dabei ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Es sollte die geringste wirksame Dosis von Salmeterol zur Anwendung kommen.

Schwere Asthma-Exazerbationen müssen auf übliche Weise behandelt werden.

Paradoxer Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme der keuchenden Atmung und Atemnot nach der Anwendung auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnellwirkenden Bronchodilatator an und sollte sofort behandelt werden. Die Therapie mit Salmeterol ist sofort abzusetzen, der Patient zu untersuchen und ggf. eine alternative Behandlung einzuleiten.

Pharmakologische Nebenwirkungen

Es ist über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerz berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und gehen bei regelmäßiger Behandlung zurück.

Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Bei allen Sympathomimetika, insbesondere bei Verabreichung von höheren als den therapeutischen Dosen, können gelegentlich Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System auftreten, z. B. ein Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Deshalb ist bei der Verabreichung von Salmeterol an Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen Vorsicht geboten.

Thyreotoxikose

Salmeterol sollte bei Patienten mit Thyreotoxikose mit Vorsicht verabreicht werden.

Blutzuckerspiegel

Es wurde sehr selten über einen Anstieg des Blutzuckerspiegels berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verschreibung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Anamnese berücksichtigt werden.

Hypokaliämie

Die Therapie mit einem β_2 -Agonisten kann zu einer potenziell schweren Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei akutem, schwerem Asthma geboten, da es durch Hypoxie und gleichzeitige Therapie mit Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika zu einer Potenzierung kommen kann. In solchen Fällen sollte der Kaliumserumspiegel kontrolliert werden.

Atemwegsbedingte Ereignisse

Daten aus einer großen klinischen Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) ließen auf ein erhöhtes Risiko schwerer atemwegsbedingter Ereignisse oder Todesfälle bei afroamerikanischen Patienten schließen, wenn Salmeterol im Vergleich mit Placebo angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen war. Patienten schwarzafrikanischer oder afrokariibischer Abstammung sollten daher die Behandlung fortsetzen, aber ärztlichen Rat einholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Anwendung von Salmeterol verschlechtern.

Ketoconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von systemischem Ketoconazol erhöht die systemische Exposition gegenüber Salmeterol signifikant. Dies kann zu erhöhtem Auftreten systemischer Effekte führen (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen). Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden, sofern nicht der Nutzen gegenüber dem potenziell erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterol-Behandlung überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Inhalationstechnik

Die Patienten sollten in die richtige Anwendung des Inhalators eingewiesen und die Anwendungstechnik sollte überprüft werden, um sicherzustellen, dass das inhalierte Arzneimittel die Lunge optimal erreicht.

Volumatic-Inhalationshilfe

Da die systemische Resorption von Salmeterol zum großen Teil über die Lunge erfolgt, kann die Abgabe des Wirkstoffs in die Lunge bei Verwendung des Inhalators zusammen mit einer Inhalationshilfe variieren. Es ist zu beachten, dass dies zu einem erhöhten Risiko für systemische Nebenwirkungen führen kann, so dass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann. Es liegen nur begrenzte Daten über die Untersuchung des beobachteten Anstiegs der Wirkstoffabgabe in die Lunge vor, wenn Soltel mit der Volumatic-Inhalationshilfe angewendet wird. Die pharmakokinetische Einzeldosis-Studie PRC/CRD/02/10 (mit neuen Inhalationshilfen, die vor der Anwendung in Reinigungslösung gespült, abgetropft und vorbereitet wurden) zeigte jedoch, dass die systemische Exposition gegenüber Salmeterol bei Anwendung von Soltel mit der Volumatic-Inhalationshilfe fast zweimal so hoch sein kann wie ohne Inhalationshilfe. In einer pharmakokinetischen Studie wurde Soltel 25 Mikrogramm mit einem anderen FCKW-freien Druckgasinhalator, die beide jeweils über die Volumatic-Inhalationshilfe abgegeben wurden, verglichen. Die Ergebnisse bestätigen eine vergleichbare systemische und pulmonale Resorption beider Produkte.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis. Die Menge pro Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 0,04 ml Bier oder 0,016 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Soltel enthält aus Soja gewonnenes (3-sn-Phosphatidyl)cholin. Wenn eine Überempfindlichkeit gegen Soja vorliegt, darf Soltel nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betablocker können die Wirkung von Salmeterol abschwächen oder aufheben. Sowohl nichtselektive als auch selektive β -Blocker sind zu vermeiden, es sei denn, zwingende Gründe für deren Anwendung liegen vor.

Die Therapie mit einem β_2 -Agonisten kann zu einer potenziell schweren Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei akutem, schwerem Asthma geboten,

da es durch gleichzeitige Therapie mit Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika zu einer Potenzierung kommen kann.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (einmal täglich 400 mg oral) und Salmeterol (zweimal täglich 50 Mikrogramm inhalativ) über sieben Tage führte bei 15 gesunden Probanden zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann, verglichen mit der Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol allein, zu einem vermehrten Auftreten anderer systemischer Wirkungen der Salmeterol-Behandlung (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglukose- und Blutkaliumspiegel wurden nicht beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol erhöhte die Eliminationshalbwertszeit von Salmeterol nicht und ergab keine gestiegene Akkumulation von Salmeterol nach wiederholter Anwendung.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol. Wahrscheinlich besteht ein ähnliches Risiko einer Wechselwirkung mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir).

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (dreimal täglich 500 mg oral) und Salmeterol (zweimal täglich 50 Mikrogramm inhalativ) über sechs Tage führte bei 15 gesunden Probanden zu einem geringen, aber statistisch nicht signifikanten Anstieg der Salmeterol-Konzentration (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung mit Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität, mit Ausnahme von Evidenz für gewisse schädigende Wirkungen auf den Fötus bei sehr hohen Dosierungen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich eine Anwendung von Salmeterol während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten zeigten, dass Salmeterol in die Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Salmeterol verzichtet werden soll/die Behandlung mit Salmeterol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Studien mit HFC-134a zeigten keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit und Laktation von erwachsenen bzw. zwei aufeinander folgenden Generationen von Ratten oder auf die fetale Entwicklung von Ratten oder Kaninchen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol auf die Fertilität.

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen Profils von Salmeterol und der berichteten unerwünschten Ereignisse hat Salmeterol keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfällen.

Die Angaben für häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden im Allgemeinen aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei ihr Auftreten unter Placebo nicht berücksichtigt wurde. Sehr seltene Nebenwirkungen stammen generell aus Spontanberichten nach Markteinführung.

Die folgenden Häufigkeiten wurden für bei der Standarddosis von zweimal täglich 50 Mikrogramm bestimmt. Häufigkeiten bei der höheren Dosierung von zweimal täglich 100 Mikrogramm wurden gegebenenfalls entsprechend berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Manifestationen:	
	Ausschlag (Jucken und Rötung)	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Ödem und Angioödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Selten
	Hyperglykämie	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität	Gelegentlich
	Schlaflosigkeit	Selten

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Tremor (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Schwindelgefühl	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolen)	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Reizung des Mund- und Rachenraums Paradoxer Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4).	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unspezifischer Brustschmerz	Sehr selten

Es wurde über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung wie Tremor, Kopfschmerz und Palpitationen berichtet. Sie sind aber meist vorübergehend und gehen bei regelmäßiger Behandlung zurück. Tremor und Tachykardie treten bei höheren Dosierungen als zweimal täglich 50 Mikrogramm häufiger auf.

Paradoxer Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme der keuchenden Atmung und Atemnot nach der Anwendung auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnellwirkenden Bronchodilatator an und sollte sofort behandelt werden. Die Therapie mit Salmeterol ist sofort abzusetzen, der Patient zu untersuchen und ggf. eine alternative Behandlung einzuleiten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerz und Tachykardie sind Symptome und Anzeichen einer Überdosierung mit Salmeterol.

Behandlung

Darüber hinaus kann eine Hypokaliämie auftreten. Daher sollten die Kaliumserumspiegel überwacht werden. Eine Kaliumsubstitution sollte erwogen werden.

Bei Überdosierung sollte der Patient nach Bedarf supportiv mit entsprechender Überwachung behandelt werden. Die weitere Behandlung sollte nach klinischer Indikation oder gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale, sofern verfügbar, erfolgen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive β_2 -Adrenozeptoragonisten
ATC-Code: R03AC12

Wirkmechanismus

Salmeterol ist ein selektiver, langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Adrenozeptor-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die „Exosite“ des Rezeptors bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Diese pharmakologischen Eigenschaften von Salmeterol bieten einen effektiveren Schutz gegen Histamin-induzierte Bronchokonstriktion, und mit mindestens 12 Stunden bieten sie eine längere Dauer der Bronchodilatation als empfohlene Dosierungen von konventionellen kurzwirksamen β_2 -Agonisten. Beim Menschen hemmt Salmeterol die Früh- und Spätphasenreaktion auf inhalierte Allergene. Die Hemmung der Spätphasenreaktion hält nach einer Einzeldosis für über 30 Stunden an, selbst wenn der bronchiendilatierende Effekt nicht mehr nachweisbar ist. Einzeldosen von Salmeterol reduzieren die bronchiale Hyperreagibilität. Diese Eigenschaften zeigen, dass Salmeterol eine zusätzliche nicht bronchodilatatorische Aktivität aufweist, jedoch ist die komplette klinische Relevanz noch nicht geklärt. Der Mechanismus unterscheidet sich vom entzündungshemmenden Effekt von Kortikosteroiden, die während der Behandlung mit Salmeterol nicht abgesetzt bzw. reduziert werden sollen.

Salmeterol wurde bei der Behandlung von mit COPD-assoziierten Erkrankungen untersucht und zeigte eine Verbesserung der Symptomatik, der Lungenfunktion und der Lebensqualität.

Klinische Asthma-Studien

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie in den USA über 28 Wochen. 13.176 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Salmeterol (50 Mikrogramm zweimal täglich)

und 13.179 Patienten Placebo zugeordnet, jeweils zusätzlich zu ihrer üblichen Asthma-Therapie. In die Studie wurden Asthma-Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen, die zu diesem Zeitpunkt Asthma-Medikamente (jedoch keine langwirksamen β_2 -Agonisten) anwendeten. Die Anwendung inhalativer Kortikosteroide wurde zu Studienbeginn dokumentiert, war aber in der Studie nicht gefordert. Primärer Endpunkt der SMART-Studie war die Gesamtanzahl der atemwegsbedingten Todesfälle und atemwegsbedingten lebensbedrohlichen Ereignisse.

Wichtige Ergebnisse der SMART-Studie: primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der primären Endpunktereignisse/Patientenzahl		Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13176	36/13179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienten, die keine inhalative Steroide anwendeten	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerikanische Patienten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(Die Risiko-Angaben in Fettdruck sind statistisch signifikant beim 95 % Konfidenzintervall.)

Wichtige Ergebnisse der SMART-Studie je nach Anwendung inhalativer Steroide zu Studienbeginn: sekundäre Endpunkte

	Anzahl der sekundären Endpunktereignisse/Patientenzahl		Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
Atemwegsbedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienten, die keine inhalative Steroide anwendeten	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Gesamtzahl asthmabedingter Todesfälle oder lebensbedrohlicher Ereignisse			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Patienten, die keine inhalative Steroide anwendeten	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Asthmabedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienten, die keine inhalative Steroide anwendeten	9/7049	0/7041	*

(* = Konnte nicht berechnet werden, da in der Placebo-Gruppe keine entsprechenden Ereignisse eingetreten waren). Die Risiko-Angaben in Fettdruck sind statistisch signifikant beim 95 % Konfidenzintervall. Die sekundären Endpunkte in der vorstehenden Tabelle erreichten in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte der Gesamtzahl von Todesfällen und lebensbedrohlichen

Ereignissen jeglicher Ursache, Todesfällen jeglicher Ursache oder Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache erreichten keine statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation.

Klinische COPD-Studien

TORCH-Studie

TORCH war eine dreijährige Studie zur Bewertung der Wirkung einer Behandlung mit einem Salmeterol/Fluticasonpropionat (SFP)-Pulver zur Inhalation 50/500 Mikrogramm zweimal täglich, Salmeterol-Pulver zur Inhalation 50 Mikrogramm zweimal täglich, Fluticasonpropionat (FP)-Pulver zur Inhalation 500 Mikrogramm zweimal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität jeglicher Ursache bei Patienten mit COPD. COPD-Patienten mit FEV1 < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) bei Studienbeginn wurden auf doppelblinde Medikation randomisiert. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die erlaubte übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Bronchodilatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden. Der Überlebensstatus nach drei Jahren wurde bei allen Patienten ungeachtet einer Absetzung der Studienmedikation erhoben. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität jeglicher Ursache nach drei Jahren im Vergleich von SFP mit Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	SFP 50/500 N = 1533
Gesamtmortalität jeglicher Ursache nach drei Jahren				
Anzahl der Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard Ratio gegenüber Placebo (KIs) p-Wert	./.	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 SFP 50/500 gegenüber Einzelkomponenten (KIs) p-Wert	./.	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	./.
1. Nicht signifikanter p-Wert nach Anpassung für zwei Zwischenanalysen des primären Wirksamkeitsvergleichs aus einer Log-Rank-Analyse, stratifiziert nach Raucherstatus.				

Mit SFP behandelte Patienten zeigten im Verlauf von drei 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 drei Jahren an COPD-bedingten Ursachen verstorben sind, betrug 6,0 % unter Placebo, 6,1 % unter Salmeterol, 6,9 % unter FP und 4,7 % unter SFP.

Die durchschnittliche Anzahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr wurde mit SFP im Vergleich zur Therapie mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate in der SFP-Gruppe 0,85 gegenüber 0,97 in der Salmeterol-

Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies bedeutet eine Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen um 25 % (95 % KI: 19-31 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo, 12 % im Vergleich zu Salmeterol (95 % KI: 5-19 %; $p = 0,002$) und 9 % im Vergleich zu FP (95 % KI: 1-16 %; $p = 0,024$). Salmeterol und FP bewirkten eine signifikante Reduktion der Exazerbationsraten verglichen mit Placebo um 15 % (95 % KI: 7-22 %; $p < 0,001$) bzw. 18 % (95 % KI: 11-24 %; $p < 0,001$).

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

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis gemeldeten Pneumonie betrug für Placebo 12,3 %, für Salmeterol 13,3 %, für FP 18,3 % und für SFP 19,6 % (Hazard Ratio für SFP gegenüber Placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33-2,01, $p < 0,001$). Es gab keinen Anstieg der auf Pneumonie-assoziierten 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 SFP. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % Placebo, 5,1 % Salmeterol, 5,4 % FP und 6,3 % SFP; Hazard Ratio für SFP gegenüber Placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87-1,72, $p = 0,248$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge und frühere Studien legen nahe, dass Plasmaspiegel nicht unbedingt einen Hinweis auf therapeutische Wirkungen geben. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 Pikogramm/ml oder weniger) erreicht werden, die rein technisch schwer zu bestimmen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Befunde aus tierexperimentellen Studien, die für die klinische Anwendung relevant sind, waren die Wirkungen im Zusammenhang mit übersteigerter pharmakologischer Aktivität.

In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Salmeterolxinafoat zeigten sich keine Wirkungen bei Ratten. Bei Kaninchen zeigte sich bei hohen Expositionspiegeln (etwa dem 20-fachen der empfohlenen maximalen Tagesdosis beim Menschen, basierend auf einem Vergleich der *Areas under curve*) die für β_2 -Agonisten typische embryofetale Toxizität (Gaumenspalte, vorzeitiges Öffnen der Augenlider, Verschmelzen der fetalen Brustbeinsegmente und verringerte Knochenbildungsrate bei den Schädelknochen der Stirn).

Die Ergebnisse einer Reihe von Standard-Genotoxizitätsstudien zu Salmeterolxinafoat waren negativ.

Für das FCKW-freie Treibmittel HFC-134a (norfluran) wurde für eine Vielzahl von Tierspezies, die dem Treibmittel täglich über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die erheblich höher waren als die bei Patienten zu erwartenden, ausgesetzt waren, gezeigt keine toxische Wirkung, einschließlich

keiner Wirkung auf die Reproduktionsleistung oder die embryofetale Entwicklung, zu haben.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Ethanol
(3-sn-Phosphatidyl)cholin [Soja]
Treibmittel: HFC-134a (Norfluran)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Das Behältnis enthält eine Flüssigkeit, die unter Druck steht. Keinen Temperaturen über 50 °C aussetzen. Nicht einstechen, gewaltsam öffnen oder verbrennen, selbst wenn das Behältnis leer zu sein scheint.

Wie bei den meisten Arzneimitteln zur Inhalation in Druckbehältnissen kann auch die therapeutische Wirkung dieses Arzneimittels verringert sein, wenn das Behältnis kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnis aus Aluminium, das eine weiße Suspension enthält und mit einem Dosierventil mit mittelgrünem Polypropylen-Mundstück und hellgrüner Polypropylen-Schutzkappe verschlossen ist.

Einzelpackung
Jedes Behältnis enthält 120 dosierte Sprühstöße.

Klinikpackung:
2 Einzelpackungen mit je 120 dosierten Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C, Bus-1301,
2018, Antwerpen,
Belgien

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

98984.00.00

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

18.12.2017

10 STAND DER INFORMATION

25/12/2024