

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Serroflo Ciphaler 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede einzelne Inhalation liefert eine abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) von 47 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 460 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer eingeteilten Dosis von 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede gelieferte Dosis enthält bis zu 11,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Inhalationspulver, als Einzeldosis verpackt.

Einweg-Inhalator aus rubinrot-weißem Kunststoff, der einen Blisterstreifen mit 60 regelmäßig abgeteilten Blistern beinhaltet. Der Blister enthält ein weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Serroflo Ciphaler wird angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (langwirkender β_2 -Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angebracht ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie kurzwirksamen β_2 -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
oder
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den optimalen Behandlungserfolg erforderlich ist, Serroflo Ciphaler täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, um eine optimale Dosisstärke von Serroflo Ciphaler zu erhalten, welche nur auf medizinischen Rat hin geändert wird.

Die Patienten sollten Serroflo Ciphaler in der Konzentration erhalten, die eine dem Schweregrad der Erkrankung angemessene Dosis Fluticasonpropionat enthält. Benötigt ein Patient Dosierungen, die außerhalb der empfohlenen Dosis liegen, sollten geeignete Dosen von β_2 -Agonisten und/oder Kortikosteroiden verschrieben werden.

Wenn die Verschreibung einer anderen Konzentration angebracht ist, für die ein Serroflo Ciphaler nicht verfügbar ist, wird ein Wechsel zu einem alternativen vordosierten Kombinationspräparat mit Salmeterol und Fluticasonpropionat mit einer anderen Dosis des jeweils inhalierten Kortikosteroids erforderlich.

Empfohlene Dosis:

Asthma

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich.

Eine kurzzeitige Probebehandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat kann bei Erwachsenen oder Jugendlichen mit mittelschwerem persistierendem Asthma (definiert als Patienten mit täglich auftretenden Symptomen, täglicher Anwendung eines Notfallmedikaments und mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als Initialtherapie in Betracht gezogen werden. Für diese Fälle wird eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich als Anfangsdosis empfohlen. Diese Dosisstärke ist bei anderen Festdosiskombinationspräparate mit diesen beiden Wirkstoffen erhältlich. Sobald die Kontrolle des Asthmas erreicht wurde, sollte die Behandlung überprüft und eine stufenweise Reduzierung der Therapie auf eine alleinige Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Während der schrittweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten erforderlich.

Im Vergleich zu einer Initialtherapie mit inhalativem Fluticasonpropionat zeigte sich kein deutlicher Vorteil, wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt waren. Allgemein bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die First-Line-Therapie. Serroflo Ciphaler ist nicht zur Initialbehandlung von leichtem Asthma vorgesehen. Salmeterol/Fluticasonpropionat ist in der Stärke 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm nicht für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma geeignet. Bevor eine fixe Kombinationsdosis bei Patienten mit schwerem Asthma angewendet werden kann, wird die Festlegung einer angemessenen Dosis inhalativer Kortikosteroide empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Serroflo Ciphaler darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.

COPD

Erwachsene

- Eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Für die Anwendung von Serroflo Ciphaler bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Anwendung des Inhalators

1. Der Patient hält den Inhalator in einer Hand und legt den Daumen der anderen Hand auf den Daumengriff. Der Patient drückt dann den Daumengriff bis zum Anschlag nach hinten, bis der Patient einen Klick hört. Dies öffnet ein kleines Loch im Mundstück.
2. Der Patient hält den Inhalator mit dem Mundstück zu sich hin. Der Patient schiebt den Hebel vom Mundstück hin zum Anschlag zurück, bis dieser klickt. Eine Dosis des Arzneimittels wird so im Mundstück platziert.
3. Jedes Mal, wenn der Hebel nach hinten gedrückt wird, wird im Inneren ein Blister geöffnet und das Pulver steht bereit, um vom Patienten inhaliert zu werden. Der Patient sollte nicht mit dem Hebel spielen, da dies die Blister öffnet und so das Arzneimittel verschwendet wird.
4. Bevor der Patient die Dosis mit dem Inhalator einatmet, hält der Patient den Inhalator von seinem Mund weg und atmet solange tief aus wie dies noch angenehm ist. Der Patient darf nicht in das Mundstück atmen.
5. Der Patient führt nun das Mundstück an die Lippen. Der Patient atmet gleichmäßig und tief durch den Inhalator ein. Der Patient darf nicht durch die Nase atmen.
6. Der Patient entfernt den Inhalator vom Mund und hält den Atem für etwa 10 Sekunden oder solange an, wie es für ihn angenehm ist.
7. Der Patient atmet langsam aus.
8. Der Patient sollte seinen Mund nach dem Inhalieren des Arzneimittels auswaschen und das Wasser ausspucken. So kann der Patient eventuell vermeiden, dass er Mundsoor bekommt oder heiser wird.
9. Zum Schließen des Inhalators, schiebt der Patient den Daumengriff bis zum Anschlag zurück zu sich hin. Er sollte darauf achten, dass der Inhalator klickt. Der Hebel kehrt in seine Ausgangsposition zurück und wird zurückgesetzt.
10. Der Inhalator ist nun für eine erneute Anwendung bereit.

Der Zähler an der Oberseite des Inhalator zeigt an, wie viele Dosen übrig sind. Er zählt bis auf 0 herunter. Die Zahlen 5 bis 0 erscheinen in Rot, um den Patienten zu warnen, dass nur noch wenige Dosen übrig sind. Sobald der Zähler die Zahl 0 zeigt, ist der Inhalator leer.

Reinigung des Inhalators

Zur Reinigung das Mundstück des Serroflo Ciphaler-Inhalators mit einem trockenen Tuch abwischen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Krankheit

Serroflo Ciphaler darf nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome angewendet werden, für die schnell- und kurzwirkende Bronchodilatoren notwendig sind. Den Patienten sollte empfohlen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls stets mit sich zu führen.

Eine Behandlung mit Serroflo Ciphaler darf nicht während einer Exazerbation oder bei sich signifikant verschlechterndem oder akut verschlimmerndem Asthma begonnen werden.

Während der Behandlung mit Serroflo Ciphaler können schwerwiegende mit Asthma einhergehende unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten gebeten werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach dem Beginn einer Therapie mit Serroflo Ciphaler verschlechtern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren), oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle, und die Patienten müssen erneut ärztlich untersucht werden.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmakontrolle kann möglicherweise lebensgefährlich sein, und der Patient sollte sich umgehend einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Eine Steigerung der Kortikosteroid-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.

Sobald die Asthmasymptome unter Kontrolle gebracht wurden, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Serroflo Ciphaler in Betracht gezogen werden. Während der schrittweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten wichtig. Es ist die niedrigste wirksame Dosis Serroflo Ciphaler anzuwenden (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 Serroflo Ciphaler verschlechtern.

Bei Patienten mit Asthma darf die Behandlung mit Serroflo Ciphaler aufgrund des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes heruntertitriert 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 Serroflo Ciphaler bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Wenn angezeigt, sollte umgehend eine entsprechende Behandlung erfolgen.

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Hohe Dosen Serroflo Ciphaler können in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen wie z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern sowie eine leichte vorübergehende Senkung der Kaliumkonzentration im Serum verursachen. Serroflo Ciphaler sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, nicht eingestellter Hypokaliämie oder bei Patienten mit der Neigung zu einer niedrigen Kaliumkonzentration im Serum mit Vorsicht angewendet werden.

Hyperglykämie

In sehr seltenen Fällen wurde von einem Anstieg des Glukosespiegels im Blut berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verordnung des Medikaments für Patienten mit Diabetes mellitus in der Anamnese berücksichtigt werden.

Paradoxe Bronchospasmen

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

Die Anwendung von Serroflo Ciphaler sollte unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Systemische Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Systemische Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere, wenn hohe Dosen über einen langen Zeitraum verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden. Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, verminderte Knochendichte, Katarakt und Glaukom und sehr selten eine Reihe von psychologischen oder verhaltensbezogenen Wirkungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depressionen oder aggressives Verhalten (insbesondere bei Kindern) (siehe Abschnitt *Kinder und Jugendliche* unten für Informationen über die systemischen Nebenwirkungen von inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht und die Dosis inhalativer Kortikosteroide auf die niedrigste Dosismenge gesenkt wird, mit der eine wirksame Asthmakontrolle erreicht wird.**

Werden hohe Dosen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann dies bei Patienten zu einer Nebennierensuppression und akuten Nebennierenkrise führen. In sehr seltenen Fällen wurde bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm Fluticasonpropionat von einer Nebennierensuppression und Nebennierenkrise berichtet. Zu den Faktoren, die eine akute Nebennierenkrise begünstigen können, zählen Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduktion. Die auftretenden Symptome sind normalerweise unspezifisch und umfassen Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, eine Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. In Stressphasen oder bei elektiven Operationen sollte eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Der Nutzen einer Therapie mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden senken. Jedoch kann bei Patienten, deren Therapie von oralen Steroiden auf Fluticasonpropionat umgestellt wird, das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve über einen langen Zeitraum bestehen bleiben. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Nebennierenrindenfunktion regelmäßig untersucht werden. Auch bei Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen Kortikosteroide als Notfallmedikament benötigten, kann ein Risiko bestehen. Die Möglichkeit einer zurückbleibenden Funktionsstörung sollte in Notfällen und in elektiven Situationen, die vermutlich Stress verursachen können, stets berücksichtigt werden, und es muss eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Je nach Ausmaß der Nebennierenfunktionsstörung sollte vor elektiven Maßnahmen der Rat eines Facharztes eingeholt werden.

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat stark erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

Pneumonien bei Patienten mit COPD

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhielten. 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 Pneumonie Risikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Infektion mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

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

Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung von systemischem Ketoconazol erhöht die systemische Exposition gegenüber Salmeterol signifikant. Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz systemischer Wirkungen führen (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen). Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Hemmern sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörungen

Bei systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen aufweist, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Untersuchung möglicher Ursachen in Betracht gezogen werden, zu denen Katarakt, Glaukom oder seltene Krankheiten wie die Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS) gehören können, von denen nach Anwendung systemischer und topischer Kortikosteroide berichtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat erhalten (typischerweise ≥ 1000 Mikrogramm/Tag), können einem besonderen Risiko ausgesetzt sein. Systemische Nebenwirkungen können auftreten, insbesondere wenn hohe Dosen über einen langen Zeitraum verordnet werden. Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, akute Nebennierenkrise und Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen und sehr selten eine Reihe von psychologischen oder verhaltensbezogenen Wirkungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depressionen oder aggressives Verhalten. Es sollte in Erwägung gezogen werden, das Kind oder den Jugendlichen an einen Facharzt für Kinderpneumologie zu überweisen.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die eine längere Behandlung mit inhalativem Kortikosteroid erhalten, regelmäßig zu überwachen. **Die Dosis an inhalativem Kortikosteroid sollte so verringert werden, dass eine effektive Kontrolle des Asthmas mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird.**

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -adrenerge Blocker können die Wirkung von Salmeterol abschwächen oder ihr entgegen wirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven β -Blockern sollte vermieden werden, solange es keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potenziell schwere Hypokaliämie kann aus einer β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung anderer β -adrenerger Arzneimittel kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Fluticasonpropionat

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

In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden zu intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhöhte Ritonavir 100 mg zweimal täglich (ein hochwirksamer Cytochrom P450 3A4-Hemmer) die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat um mehrere hundert Mal. Dies führte zu einer deutlich reduzierten Serumkonzentration von Cortisol. Zu Wechselwirkungen mit inhalativ verabreichtem Fluticasonpropionat liegen keine Daten vor, jedoch wird ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erwartet. Es wurde über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression berichtet. Eine Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Glukokortikoiden.

In einer kleinen Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte der etwas schwächer wirksame CYP3A-Hemmer Ketoconazol die Exposition von Fluticasonpropionat nach einer einzigen Inhalation um 150 %. Dies führte verglichen mit einer alleinigen Gabe von Fluticasonpropionat zu einer stärker reduzierten Plasmakonzentration von Cortisol. Bei einer Kombinationstherapie mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, wie Itraconazol und Cobicistat enthaltenden Produkten und moderaten CYP3A-Hemmern, wie Erythromycin, wird ebenfalls eine erhöhte systemische Exposition von Fluticasonpropionat und ein Risiko systemischer Nebenwirkungen erwartet. Die Kombination sollte vermieden werden, außer der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Potente CYP3A4-Hemmer

Eine gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg, oral, einmal täglich) mit Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) bei 15 gesunden Probanden über einen Zeitraum von 7 Tagen führte zu einer signifikant erhöhten Plasmaexposition von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann, verglichen mit einer alleinigen Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol, zu einer erhöhten Inzidenz anderer systemischer Nebenwirkungen der Salmeterolbehandlung (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen (siehe Abschnitt 4.4).

In Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz sowie Glucose- und Kaliumkonzentration im Blut wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol führte weder zu einer erhöhten Ausscheidungshalbwertszeit von Salmeterol noch zu einer erhöhten Akkumulation von Salmeterol bei wiederholten Gaben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko mit anderen potenten CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ist wahrscheinlich.

Moderate CYP 3A4-Hemmer

Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg, oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Tagen eine leicht, 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 verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität an.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Serflo Ciphaler bei schwangeren Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedwedes mögliches Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von schwangeren Frauen sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Asthmakontrolle aufrecht zu erhalten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat bzw. deren Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat und ihre Metabolite in die Milch von laktierenden Ratten übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Serflo Ciphaler zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Da Serflo Ciphaler Salmeterol und Fluticasonpropionat enthält, können Nebenwirkungen der Art und des Schweregrads auftreten, die in Zusammenhang mit jedem der beiden Wirkstoffe erwartet werden. Es gibt keine Hinweise auf weitere Nebenwirkungen, die aus einer gleichzeitigen Verabreichung beider Wirkstoffe resultieren.

Mit Salmeterol/Fluticasonpropionat assoziierte Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten wurden von den Daten klinischer Studien abgeleitet. Die Inzidenz bei Placebo wurde nicht berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose des Mund- und Rachenraums Pneumonie (bei COPD Patienten) Bronchitis Ösophageale Candidose	Häufig ^{1, 3, 5} Häufig ^{1, 3} Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Symptomen: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut Angioödem (hauptsächlich des Gesichts und des Mund- und Rachenraums) Respiratorische Symptome (Dyspnoe) Respiratorische Symptome (Bronchospasmen) Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock	Gelegentlich Selten Gelegentlich Selten Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig ³ Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände Schlafstörungen Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depressionen, aggressives Verhalten (überwiegend bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig ¹ Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten ⁴ Nicht bekannt ⁴
Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen). Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis Halsbeschwerden Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmen	Sehr häufig ^{2, 3} Häufig Häufig Häufig ^{1, 3} Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hämatome	Häufig ^{1, 3}

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgie Myalgie	Häufig Häufig ^{1, 3} Häufig Häufig

1. Häufig bei Placebo berichtet
2. Sehr häufig bei Placebo berichtet
3. In einer Studie zu COPD über einen Zeitraum von 3 Jahren berichtet
4. Siehe Abschnitt 4.4
5. Siehe Abschnitt 5.1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Wie bei einer anderen Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Serroflo Ciphaler sollte unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Aufgrund des Wirkstoffs Fluticasonpropionat können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidose (Soor) des Mund- und Rachenraums und selten im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch das Auftreten von Candidose in Mund und Rachen können vermindert werden, wenn nach Anwendung des Produkts der Mund mit Wasser ausgespült und/oder die Zähne geputzt werden. Symptomatische Candidose im Mund- und Rachenraum kann mit einem topischen Antimykotikum behandelt werden, währenddessen die Behandlung mit Serroflo Ciphaler fortgesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression und Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angstzustände, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Aus klinischen Studien liegen keine Daten zur Überdosierung mit Serroflo Ciphaler vor. Jedoch sind im Folgenden Daten zur Überdosierung mit den einzelnen Wirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Serroflo Ciphaler aufgrund einer Überdosierung des β_2 -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikosteroid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten und deshalb sollten die

Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Es sollte eine Kaliumsubstitution in Erwägung gezogen werden.

Akutfall

Eine akute Inhalation von Dosen Fluticasonpropionat, die die empfohlenen Dosen übersteigen, kann zu einer vorübergehenden Nebennierensuppression führen. Dabei muss keine Notfallmaßnahme eingeleitet werden, da die Nebennierenfunktion innerhalb einiger Tage wiederhergestellt ist, wie mit Messungen der Plasmakonzentration von Cortisol bestätigt werden kann.

Chronische Überdosierung mit inhalativem Fluticasonpropionat

Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden, und es kann eine Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid erforderlich sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierensuppression.

Handhabung

In Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Serroflo Ciphaler mit einer geeigneten Dosismenge zur Symptomkontrolle weiter fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, ausschließlich Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Serroflo Ciphaler enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben. Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol

Salmeterol ist ein selektiv langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Adrenozeptor-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 glukokortikoide antientzündliche 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 Studien mit Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation bei Patienten mit Asthma

Eine zwölfmonatige Studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) mit 3416 Patienten im Erwachsenen- und Jugendalter mit persistierendem Asthma verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation mit einer alleinigen Therapie mit dem inhalativen Kortikosteroid Fluticasonpropionat, um zu untersuchen, ob die Ziele der Asthmabehandlung erreicht werden können. Die Dosis wurde stufenweise alle 12 Wochen erhöht bis eine ****vollständige Kontrolle** oder die Maximaldosis des Prüfpräparats erreicht wurde. Die GOAL-Studie zeigte, dass unter Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat mehr Patienten eine Asthmakontrolle erreichten als Patienten, die nur mit dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) behandelt wurden, und dass diese Kontrolle mit einer niedrigeren Dosis des Kortikosteroids erreicht wurde.

***Gute** Asthmakontrolle wurde mit Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation schneller erreicht als mit einem ICS allein. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine gute Asthmakontrolle über eine Woche erreichten, betrug bei den mit ATMADISC behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Untergruppe mit steroid-naiven Asthmatikern betrug die Behandlungsdauer bis zur oben beschriebenen Asthmakontrolle unter Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation 16 Tage, verglichen mit 23 Tagen nach einer Behandlung mit ICS allein.

Die Gesamtergebnisse der Studie zeigten:

Anteil der Patienten (in Prozent), deren Asthma innerhalb von 12 Monaten *gut kontrolliert (Well Controlled – WC) und **vollständig kontrolliert (Totally Controlled – TC) wurde				
Behandlung vor der Studie	Salmeterol/Fluticasonpropionat		Fluticasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Kein ICS (Monotherapie mit SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Geringe Dosis ICS (≤ 500 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS (> 500 bis 1000 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gepoolte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

***Gute** Asthmakontrolle; nicht mehr als 2 Tage mit einem Symptom Score größer als 1 (Symptom Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Zeitraum während des Tages“), Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA) an nicht mehr als 2 Tagen und nicht mehr als 4-mal/Woche, nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

****Vollständige** Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA), nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation 50/100 Mikrogramm, zweimal täglich bei Patienten mit mittelschwerem, persistierendem Asthma, bei denen eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als Initialbehandlung in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppen, an der 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von ≥ 18 Jahren teilnahmen, wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von zweimal täglich zwei Inhalationen Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation (Doppeldosis) über einen Zeitraum von zwei Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass eine Verdoppelung der Inhalationen jeder Konzentration Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation über einen Zeitraum von 14 Tagen verglichen mit einer einmaligen Inhalation zweimal täglich zu einer leicht erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit β -Agonisten

(Tremor: 1 Patient [1 %] vs. 0, Palpitationen: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], Muskelkrämpfe: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) und einer ähnlichen Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit inhalativen Kortikosteroiden (z. B. orale Candidose: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], Heiserkeit: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) führte. Die leicht erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit β -Agonisten sollte berücksichtigt werden, wenn der Arzt eine Verdoppelung der Dosis Salmeterol und Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation bei erwachsenen Patienten, bei denen eine zusätzliche kurzzeitige Therapie (bis zu 14 Tagen) mit inhalativen Kortikosteroiden erforderlich ist, in Betracht zieht.

Salmeterol/Fluticasonpropionat COPD – klinische Prüfungen

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm 2-mal täglich, Salmeterol 50 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2-mal täglich, Fluticasonpropionat 500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2-mal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD, mit $FEV_1 < 60$ % des Normwertes (vor Bronchodilatation) 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat mit Placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	Fluticasonpro pionat 500 N = 1.534	Salmeterol/Flutic asonpropionat 50/500 N = 1.533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Todesfälle (alle Ursachen) (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
<i>Hazard Ratio</i> gegenüber Placebo (CIs) p-Wert	nicht zutreffend	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 Salmeterol/Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation 50/500 gegenüber Einzelkomponenten (CIs) p-Wert	nicht zutreffend	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	nicht zutreffend
¹ . Nicht signifikanter p-Wert nach Adjustierung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert				

Mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Fluticasonpropionat und 4,7 % unter Salmeterol/Fluticasonpropionat.

Die durchschnittliche Zahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat im Vergleich zur Therapie mit Fluticasonpropionat und Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe 0,85, verglichen mit 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der Fluticasonpropionat-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 Fluticasonpropionat (95 % CI: 1 % bis

16 %, $p = 0,024$). Salmeterol und Fluticasonpropionat 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat -3,1 Einheiten im Vergleich zu Placebo (95 % CI: -4,1 bis -2,1; $p < 0,001$), -2,2 Einheiten ($p < 0,001$) im Vergleich zu Salmeterol, sowie -1,2 Einheiten ($p = 0,017$) im Vergleich zu Fluticasonpropionat. 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 Fluticasonpropionat 18,3 % und für Salmeterol/Fluticasonpropionat 19,6 % (*Hazard Ratio* für Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Fluticasonpropionat und 8 für Salmeterol/Fluticasonpropionat. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % Placebo, 5,1 % Salmeterol, 5,4 % Fluticasonpropionat und 6,3 % Salmeterol/Fluticasonpropionat; *Hazard Ratio* Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 $FEV_1 < 50$ % 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/Fluticasonpropionat 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/Fluticasonpropionat 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-Kombinationsarzneimitteln, 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat 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, mittlere Rate 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patient pro Jahr, mittlere Rate 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 das FEV_1 am Morgen vor Bronchodilatation) waren signifikant besser unter Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2-mal täglich als unter Salmeterol. Das Verträglichkeitsprofil war für Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm 2-mal täglich sowie bei 25 (3 %) Patienten unter Salmeterol berichtet. Die höhere Inzidenz berichteter Pneumonien bei Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2-mal täglich scheint dieselbe Größenordnung wie die Inzidenz zu haben, die bei Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm 2-mal täglich in der TORCH-Studie berichtet wurde.

Asthma

Die SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Bei der SMART-Studie handelte es sich um eine 28-wöchige Studie in den USA, welche die Sicherheit von Salmeterol in Vergleich zu Placebo zusätzlich zur üblichen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen untersuchte. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt der kombinierten Zahl der respiratorischen Todesfälle und der respiratorischen lebensbedrohlichen Ereignissen gab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg der asthmabedingten Todesfälle bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle von 13.176 mit Salmeterol behandelten Patienten gegenüber 3 Todesfällen von 13.179 Patienten unter Placebo). Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Auswirkungen der gleichzeitigen inhalativen Kortikosteroid-Anwendung zu beurteilen, und nur 47 % der Probanden gaben an, zu Beginn der Studie ICS angewendet zu haben.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat im Vergleich zur Monotherapie mit Fluticasonpropionat bei Asthma

Es wurden zwei 26-wöchige Studien in mehreren Zentren durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol und Fluticasonpropionat im Vergleich zu Fluticasonpropionat allein zu vergleichen. Eine Studie umfasste erwachsene und jugendliche Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Kinder im Alter von 4-11 Jahren (VESTRI-Studie). Bei beiden Studien wiesen die rekrutierten Probanden ein mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma auf, mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhausaufenthalten oder einer Verschlimmerung des Asthmas im Vorjahr. Das primäre Ziel jeder Studie war es, festzustellen, ob der Zusatz von LABA (langzeitwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) zur ICS-Therapie (Salmeterol-Fluticasonpropionat) gegenüber der Anwendung von ICS (Fluticasonpropionat) allein hinsichtlich des Risikos schwerer asthmabedingter Ereignisse (asthmabedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation und Tod) nicht unterlegen war. Ein sekundäres Wirksamkeitsziel dieser Studien war die Beurteilung, ob die Therapie mit ICS/LABA (Salmeterol-Fluticasonpropionat) der ICS-Therapie allein (Fluticasonpropionat) in Bezug auf eine schwere Asthmaexazerbation (definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche die Einnahme systemischer Kortikosteroide für mindestens 3 Tage oder einen stationären Krankenhausaufenthalt oder einen Notaufnahmebesuch aufgrund des Asthma erfordert, welches die Einnahme von systemischen Kortikosteroiden nötig macht) überlegen ist.

Insgesamt wurden 11.679 und 6.208 Probanden randomisiert und in den Studien AUSTRI bzw. VESTRI behandelt. Für den primären Endpunkt der Sicherheit wurde in beiden Studien eine Nichtunterlegenheit erreicht (siehe Tabelle unten).

Schwerwiegende asthmabedingte Ereignisse während der 26-wöchigen AUSTRI- und VESTRI-Studien

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-Fluticasonpropionat (n = 5.834)	Nur Fluticasonpropionat (n = 5.845)	Salmeterol-Fluticasonpropionat (n = 3.107)	Nur Fluticasonpropionat (n = 3.101)

Kombinierter Endpunkt (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation oder Tod)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-Fluticasonpropionat/ Fluticasonpropionat Risikoquotient (hazard ratio) und 95 % Konfidenzintervalle	1.029 (0,638- 1,662) ^a		1.285 (0,726- 2,272) ^b	
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

- a. Wenn die resultierende obere 95 % KI-Schätzung für das relative Risiko weniger als 2,0 betrug, wurde auf eine Nichtunterlegenheit geschlossen.
- b. Wenn die resultierende obere 95 % KI-Schätzung für das relative Risiko weniger als 2,675 betrug, wurde auf eine Nichtunterlegenheit geschlossen.

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt wurde in beiden Studien eine Verkürzung der Zeit bis zur ersten Asthmaverschlimmerung für Salmeterol-Fluticasonpropionat im Vergleich zu Fluticasonpropionat beobachtet, wobei jedoch nur die AUSTRI-Studie eine statistische Signifikanz erreichte:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol- Fluticason- propionat (n = 5.834)	Nur Fluticason- propionat (n = 5.845)	Salmeterol- Fluticason- propionat (n = 3.107)	Nur Fluticason- propionat (n = 3.101)
Anzahl der Personen mit einer Asthma-Exazerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol- Fluticasonpropionat/ Fluticasonpropionat Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	0.787 (0,698, 0,888)		0.859 (0,729, 1,012)	

Kinder und Jugendliche

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

In einer 12-wöchigen Studie mit Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren (n = 257), die entweder mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/100 oder Salmeterol 50 Mikrogramm + Fluticasonpropionat 100 Mikrogramm jeweils zweimal täglich behandelt wurden, wurde in beiden Behandlungsarmen ein 14%iger Anstieg der expiratorischen Spitzenfluss-Rate sowie Verbesserungen beim Symptomscore und der Anwendung des Notfallarzneimittels Salbutamol beobachtet. Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es gab keine Unterschiede in den Parametern zur Sicherheit zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In einer 12-wöchigen randomisierten Parallelgruppenstudie bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren (n = 203) mit symptomatischem persistierendem Asthma unter Inhalationstherapie mit einem Kortikoid war die Sicherheit das primäre Studienziel. Die Kinder erhielten zweimal täglich entweder Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/100 Mikrogramm) oder Fluticasonpropionat (100 Mikrogramm)

allein. Unter Salmeterol/Fluticasonpropionat-Behandlung brachen zwei Kinder und unter Fluticasonpropionat-Behandlung brachen fünf Kinder die Studie aufgrund einer Verschlechterung des Asthmas ab. Nach 12 Wochen hatte kein Kind aus den beiden Behandlungsarmen eine pathologische Erniedrigung der 24-Stunden-Cortisolausscheidung im Urin auf. In Bezug auf das Sicherheitsprofil gab es zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede.

Fluticasonpropionat enthaltende Medikamente bei Asthma in der Schwangerschaft

Eine retrospektive epidemiologische Kohortenbeobachtungsstudie unter Verwendung elektronischer Gesundheitsakten aus dem Vereinigten Königreich wurde durchgeführt, um das Risiko von schwerwiegenden angeborenen Missbildungen (MCM) nach einer Exposition im ersten Trimester mit inhaliertem Fluticasonpropionat allein und Salmeterol-Fluticasonpropionat im Vergleich zu nicht-Fluticasonpropionat-haltigem ICS zu bewerten. In dieser Studie wurde kein Placebo zum Vergleich eingesetzt.

In der Asthma-Kohorte von 5.362 ICS-exponierten Ersttrimester-Schwangerschaften wurden 131 diagnostizierte MCM identifiziert; 1.612 (30 %) wurden mit Fluticasonpropionat oder Salmeterol-Fluticasonpropionat exponiert, bei denen 42 diagnostizierte MCM identifiziert wurden. Das bereinigte Chancenverhältnis für innerhalb eines Jahres diagnostizierte MCM betrug 1,1 (95 % KI: 0,5 - 2,3) für Fluticasonpropionat-exponierte gegenüber nicht-Fluticasonpropionat-ICS-exponierten Frauen mit mäßigem Asthma und 1,2 (95 % KI: 0,7 - 2,0) für Frauen mit erheblichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko von MCM nach alleiniger Exposition im ersten Trimester mit Fluticasonpropionat im Vergleich zu Salmeterol-Fluticasonpropionat festgestellt. Das absolute Risiko für MCM entlang der Schweregradschichten des Asthmas reichten von 2,0 bis 2,9 pro 100 Fluticasonpropionat-exponierten Schwangerschaften, was mit den Ergebnissen einer Studie von 15.840 Schwangerschaften vergleichbar ist, bei denen die Mütter keiner Asthmatherapie ausgesetzt waren, die in der General Practice Research Database (Forschungsdatenbank für Allgemeinmedizin) enthalten sind (2,8 MCM-Ereignisse 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, weshalb die Plasmakonzentration keine Hinweise auf die therapeutische Wirkung gibt. Außerdem sind über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutisch wirksamer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticasonpropionat

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis inhalierten Fluticasonpropionats liegt bei gesunden Probanden etwa zwischen 5 und 11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalator. Bei Patienten mit Asthma oder COPD wurde ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet.

Die systemische Resorption findet hauptsächlich über die Lungen statt und ist anfangs schnell und dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann verschluckt werden, trägt jedoch aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des präsystemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1 % zur Folge hat. Die systemische Exposition steigt mit Erhöhung der inhalierten Dosis linear an.

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

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung zu einem inaktiven Carbonsäuremetabolit durch das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch im Stuhl gefunden.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % werden vorwiegend in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und als unveränderter Wirkstoff über den Stuhl ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse unter Verwendung von Daten aus 9 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Inhalatoren (Diskus, Dosieraerosole), die 350 Asthmapatienten im Alter von 4 bis 77 Jahren (174 Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren) einschlossen, wurde eine höhere systemische Fluticasonpropionat-Exposition nach Behandlung mit Salmeterol und Fluticasonpropionat Diskus 50/100 im Vergleich zu Fluticasonpropionat Diskus 100 festgestellt. Geometrisches Mittel [90 % Konfidenzintervall] für den Vergleich von Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Fluticasonpropionat Diskus bei Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen

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

Die Wirkung einer 21-tägigen Behandlung mit einem Dosieraerosol (Salmeterol und Fluticasonpropionat 25/50 Mikrogramm, 2 Inhalationen zweimal täglich mit oder ohne Spacer) oder einem Pulverinhalator (Salmeterol und Fluticasonpropionat 50/100 Mikrogramm, Diskus, 1 Inhalation zweimal täglich) wurde bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma ausgewertet. Die systemische Exposition gegenüber Salmeterol war ähnlich für das Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol ohne und mit Spacer sowie den Salmeterol/Fluticasonpropionat Diskus-Pulverinhalator (126 pg hr/mL [95 % KI: 70, 225], 103 pg hr/mL [95 % KI: 54, 200] bzw. 110 pg hr/mL [95 % KI: 55, 219]). Die systemische Exposition gegenüber Fluticasonpropionat war ähnlich das Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol mit Spacer (107 pg hr/mL [95 % KI: 45,7, 252,2]) und dem Salmeterol und Fluticasonpropionat Diskus-Inhalator (138 pg hr/mL [95 % KI: 69,3, 273,2]), aber geringer für das Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol ohne Spacer (24 pg hr/mL [95 % KI: 9,6, 60,2]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichtem Salmeterol und Fluticasonpropionat ableiten lassen, waren Effekte im Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologischen Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofetale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosen, die bekanntermaßen mit Glukokortikoid-induzierten Fehlbildungen verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie

eine unvollständige Ossifikation des Hinterhauptbeins festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für genetische Toxizität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Innerhalb von 2 Monaten nach Öffnen des Folienbeutels verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das geöffnete Produkt nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Serroflo Ciphaler wird als Einweg-Inhalator aus rubinrot-weißem Kunststoff vertrieben, der einen Blisterstreifen mit 60 Blistern beinhaltet. Der Blister besteht aus einer 3-lagigen Verbundfolie (OPA/ALU/PVC) und einer abziehbaren Siegfelfolie (PAPIER/PET/ALU/HSL). Der Inhalator ist in einem laminierten Aluminiumfolienbeutel verpackt. Der laminierte Aluminiumfolienbeutel besteht aus 4 Lagen (PET/PE/Alufolie/PE).

Einzelpackung: 60 Dosen je Gerät.

Bündelpackungen (Klinikpackungen):

2 Geräte mit je 60 Dosen (insgesamt 120 Dosen)

3 Geräte mit je 60 Dosen (insgesamt 180 Dosen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Der Inhalator setzt ein Pulver frei, das in die Lungen eingeatmet wird. Eine Dosisanzeige auf dem Inhalator zeigt die Anzahl der verbleibenden Dosen an. Ausführliche Gebrauchsanweisungen finden Sie in der Gebrauchsinformation für Patienten.

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

7005393.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 15 April 2022

10. STAND DER INFORMATION

31 Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig