

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aerivio Spiromax 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgemessene Dosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 45 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 465 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Dosis enthält ca. 10 Milligramm Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

Weißes Pulver.

Weißer Inhalator mit halbdurchsichtiger gelber Mundstückkappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aerivio Spiromax ist angezeigt zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

Asthma

Aerivio Spiromax ist angezeigt zur regelmäßigen Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma, bei denen die Anwendung eines Kombinationspräparat (inhalatives Kortikosteroid und langwirksamer β_2 -Agonist) angezeigt ist:

- Patienten, die mit einem Kortikosteroid-haltigen Kombinationspräparat geringerer Stärke nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- Patienten, die mit einem hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Aerivio Spiromax ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem $FEV_1 < 60$ % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aerivio Spiromax wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

Aerivio Spiromax ist nicht angezeigt bei Kindern bis 12 Jahre oder Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren.

Dosierung

Art der Anwendung: Zur Inhalation

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Aerivio Spiromax für den optimalen Behandlungserfolg täglich angewendet werden muss, auch wenn sie symptomfrei sind.

Die Patienten sollten in regelmäßigen Abständen erneut ärztlich untersucht werden, so dass die Dosisstärke des Salmeterol/Fluticasonpropionat-Inhalators, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome erreicht wird.** Aerivio Spiromax ist nicht in Wirkstärken von weniger als 50/500 Mikrogramm auf dem Markt erhältlich. Wenn eine Anpassung an eine geringere Stärke angebracht ist, die nicht mit Aerivio Spiromax möglich ist, ist ein Wechsel auf eine andere Fixkombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat mit einer geringeren Dosis des inhalativen Kortikosteroids erforderlich.

Patienten sollte eine Dosisstärke des Salmeterol/Fluticasonpropionat-Inhalators verordnet werden, die die für den Schweregrad ihrer Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält. Aerivio Spiromax ist nur zur Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma geeignet. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigt, sollten geeignete Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verordnet werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma

Erwachsene ab 18 Jahren.

Zweimal täglich eine Inhalation mit 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sobald eine Asthmakontrolle erreicht ist, sollte die Behandlung überprüft und abgewogen werden, ob auf eine andere Fixkombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat mit einer geringeren Dosis des inhalativen Kortikosteroids und schließlich auf die Inhalation mit einem Kortikosteroid allein reduziert werden kann. Es ist es wichtig, die Patienten bei einer schrittweisen Reduktion der Behandlung regelmäßig zu untersuchen.

Waren ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Einleitung zu einer Erhaltungstherapie. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikosteroide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung.

Aerivio Spiromax ist nur zur Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma bestimmt. Es darf nicht zur Behandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma oder zur Einleitung einer Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma angewendet werden, sofern nicht zuvor die Notwendigkeit solch einer hohen Kortikosteroid-Dosis in Kombination mit einem langwirksamen β_2 -Agonisten festgestellt wurde.

Aerivio Spiromax ist nicht zur Asthmabehandlung vorgesehen, wenn erstmalig eine Fixkombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat erforderlich ist. Die Patienten sollten die Behandlung mit einer Fixkombination mit einer geringeren Dosis des Kortikosteroid-Anteils beginnen und dann hinsichtlich der Kortikosteroid-Dosis hochtitriert werden, bis eine Asthmakontrolle erreicht ist. Nach Erreichen der Asthmakontrolle sollten die Patienten regelmäßig untersucht und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids soweit wie möglich reduziert werden, ohne die Krankheitskontrolle zu verlieren.

Es wird empfohlen, die geeignete Dosierung des inhalativen Kortikosteroids zu bestimmen, bevor eine Fixkombination bei Patienten mit schwerem Asthma eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Aerivio Spiromax bei Kindern bis 12 Jahre oder Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aerivio Spiromax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

COPD

Zweimal täglich eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Besondere Patientengruppen

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden.

Zur Anwendung von Aerivio Spiromax bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung/Hinweise zur Anwendung

Der Spiromax-Inhalator ist ein atmungsbetätigter, durch inspiratorische Strömung angetriebener Inhalator, was bedeutet, dass die Wirkstoffe in die Atemwege abgegeben werden, wenn der Patient durch das Mundstück einatmet. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit schwerem Asthma und COPD bei kräftigem Einatmen durch den Spiromax-Inhalator eine ausreichende inspiratorische Durchflussrate erzeugen konnten, bei der die erforderliche therapeutische Dosis in die Lunge abgegeben werden kann (siehe auch die letzten fünf Absätze von Abschnitt 5.1).

Erforderliche Schulung

Aerivio Spiromax muss korrekt angewendet werden, um eine wirksame Behandlung zu erzielen. Daher sollten die Patienten angewiesen werden, die Packungsbeilage aufmerksam durchzulesen und die dort beschriebenen Hinweise zur Anwendung sorgfältig zu befolgen. Der verschreibende Arzt sollte alle Patienten in der Anwendung von Aerivio Spiromax schulen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Patienten die sachgemäße Anwendung des Inhalator kennen und verstehen, dass sie bei der Inhalation kräftig einatmen müssen, um die erforderliche Dosis zu erhalten. Es ist wichtig, kräftig einzuatmen, um eine optimale Dosisabgabe sicherzustellen.

Die Anwendung von Aerivio Spiromax folgt wie unten beschrieben drei einfachen Schritten: öffnen, einatmen und schließen.

Öffnen: Halten Sie den Spiromax mit der Mundstückkappe nach unten und öffnen Sie die Mundstückkappe, indem Sie sie nach unten klappen, bis sie vollständig geöffnet ist, was durch ein hörbares Klickgeräusch angezeigt wird.

Einatmen: Atmen Sie sanft aus (so weit, wie es noch angenehm ist). Atmen Sie nicht durch den Inhalator aus. Nehmen Sie das Mundstück zwischen die Zähne und schließen Sie die Lippen um das Mundstück. Beißen Sie nicht auf das Mundstück des Inhalators. Atmen Sie dann tief und **kräftig** durch das Mundstück ein. Nehmen Sie den Spiromax aus dem Mund und halten Sie den Atem 10 Sekunden lang an oder so lange, wie es noch angenehm ist.

Schließen: Atmen Sie sanft aus und schließen Sie die Mundstückkappe.

Die Patienten dürfen die Lufteinlässe nicht verdecken oder durch den Spiromax ausatmen, wenn sie sich auf den Schritt „Einatmen“ vorbereiten. Die Patienten brauchen den Inhalator vor der Anwendung nicht schütteln.

Die Patienten sollten außerdem darauf hingewiesen werden, nach dem Inhalieren ihren Mund mit Wasser auszuspülen und dann das Wasser auszuspucken und/oder ihre Zähne zu putzen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des sonstigen Bestandteils Lactose können die Patienten bei der Anwendung von Aerivio Spiromax einen Geschmack bemerken.

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

Asthma

Aerivio Spiromax ist nur zur Anwendung bei Patienten mit schwerem Asthma bestimmt. Das Arzneimittel soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls jederzeit bei sich zu haben.

Eine Behandlung mit Aerivio Spiromax sollte nicht während einer Exazerbation oder bei sich signifikant verschlechterndem oder akut verschlimmerndem Asthma begonnen werden.

Während der Behandlung mit Aerivio Spiromax können schwerwiegende Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Therapiebeginn mit Aerivio Spiromax verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Notfallarzneimitteln (kurzwirksame Bronchodilatoren) oder ein vermindertes Ansprechen auf die Notfallmedikation weisen auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle hin. Diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend von einem Arzt untersucht werden sollte. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis in Betracht zu ziehen.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis des inhalativen Kortikosteroids zu verringern, was einen Wechsel auf eine alternative Fixkombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat mit einer geringeren Dosis des inhalativen Kortikosteroids erforderlich macht. Während die Dosierung schrittweise verringert wird, ist eine regelmäßige Überprüfung des Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis des inhalativen Kortikosteroids eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

COPD

Bei Patienten mit COPD, die Exazerbationen aufweisen, ist üblicherweise die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden angezeigt. Deshalb sollten Patienten angewiesen werden, medizinischen Rat zu suchen, wenn sich die Symptome unter Aerivio Spiromax verschlechtern.

Abbruch der Therapie

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit Aerivio Spiromax nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie ebenfalls mit einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein und sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Vorsicht bei speziellen Erkrankungen

Aerivio Spiromax ist bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Aerivio Spiromax kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe

vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Aerivio Spiromax ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht anzuwenden.

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

Paradoxe Bronchospasmus

Nach der Anwendung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen Bronchodilatator an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Aerivio Spiromax sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten

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

Systemische Effekte

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein und seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) (siehe den Unterabschnitt „Kinder und Jugendliche“ unten für Informationen zu den systemischen Wirkungen inhalativer Kortikosteroide bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Nebennierenfunktion

eine länger andauernde Behandlung von Patienten mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide kann zu einer Nebennierensuppression und einer akuten Nebennierenkrise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierensuppression und akuter Nebennierenkrise wurden auch bei Dosen von Fluticasonpropionat zwischen 500 und weniger als 1.000 Mikrogramm beschrieben. Zu den Faktoren, die eine akute Nebennierenkrise auslösen können, zählen Traumata, Operationen, Infektionen oder eine schnelle Dosisreduktion. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch und können Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle umfassen. 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 vermindern. Jedoch kann bei Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve bestehen bleiben. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Nebennierenrindenfunktion regelmäßig kontrolliert

werden. Bei Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen an Kortikosteroiden als Notfallmedikation benötigten, kann ebenfalls ein Risiko bestehen. Bei Notfällen und in elektiven Situationen, die wahrscheinlich Stress verursachen, muss stets die Möglichkeit einer andauernden Funktionsstörung berücksichtigt und eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Je nach Ausmaß der Nebennierenfunktionsstörung kann vor elektiven Maßnahmen der Rat eines Facharztes erforderlich sein.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erheblich erhöhen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

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

Atemwegsinfektionen

Im Rahmen der TORCH-Studie wurde bei Patienten mit COPD, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm zweimal täglich behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo, sowie in den Studien SCO40043 und SCO100250, in denen eine niedrigere Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich (eine Dosis, die nicht zur Anwendung bei COPD zugelassen ist) mit Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich als Monotherapie verglichen wurde, häufiger von Infektionen der unteren Atemwege (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1). In sämtlichen Studien wurde in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe eine ähnliche Häufigkeit von Pneumonien beobachtet. In der TORCH-Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem niedrigeren Body-Mass-Index ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ des vorhergesagten Normwerts), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln.

Ärzte sollten bei Patienten mit COPD besonders auf das mögliche Auftreten einer Pneumonie oder einer anderen Infektion der unteren Atemwege achten, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen und einer Exazerbation häufig überschneiden. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit Aerivio Spiromax überprüft werden.

Pneumonie bei Patienten mit COPD

Bei Patienten mit COPD, die inhalative Kortikosteroide erhielten, wurde eine erhöhte Inzidenz von Pneumonie einschließlich von Verlaufsformen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, beobachtet. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Pneumonie bei steigender Steroid-Dosis, dies konnte jedoch nicht schlüssig in allen Studien gezeigt werden.

Bei inhalativen Kortikosteroiden gibt es hinsichtlich der Größenordnung des Pneumonierisikos keine überzeugenden klinischen Belege für Unterschiede innerhalb der Klasse.

Ärzte sollten bei Patienten mit COPD besonders auf das mögliche Auftreten einer Pneumonie achten, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen mit den Symptomen einer COPD-Exazerbation überschneidet. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit Aerivio Spiromax überprüft werden.

Risikofaktoren für Pneumonie bei Patienten mit COPD sind Rauchen, höheres Lebensalter, niedriger Body-Mass-Index (BMI) und schwere COPD.

Ethnische Herkunft

Daten einer großen klinischen Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART) weisen darauf hin, dass afroamerikanische Patienten unter Salmeterol ein höheres Risiko für schwere atemwegsbedingte Ereignisse oder Todesfälle haben als unter Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Patienten schwarzafrikanischer oder afrokaribischer Herkunft sollten daher aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat zu suchen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Behandlung mit Aerivio Spiromax verschlechtern.

Kinder und Jugendliche

Aerivio Spiromax ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2). Es sollte jedoch beachtet werden, dass bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (in der Regel ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, ein besonderes Risiko bestehen könnte. Systemische Effekte können auftreten, besonders, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verordnet werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sowie seltener eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression ein. Es wird angeraten, das Kind oder den Jugendlichen an einen Facharzt für pädiatrische Pneumologie zu überweisen. Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer länger andauernden Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden stehen, regelmäßig zu messen. Die Dosis des inhalativen Kortikosteroids sollte stets auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

Orale Infektionen

Aufgrund des Fluticasonpropionat-Anteils können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soor) im Mund- und Rachenraum sowie selten im Ösophagus auftreten. Sowohl die Heiserkeit als auch das Auftreten einer Candidiasis im Mund- und Rachenraum können gelindert werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült und dann das Wasser ausgespuckt wird und/oder die Zähne geputzt werden. Eine symptomatische Candidiasis im Mund- und Rachenraum kann mit einem topischen Antimykotikum behandelt werden. Die Anwendung von Aerivio Spiromax sollte währenddessen fortgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit schwerer Lactose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel mit Vorsicht anwenden, und Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Der sonstige Bestandteil Lactose kann geringe Mengen Milchprotein enthalten und deshalb bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Milchprotein allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betablocker können die Wirkung von Salmeterol abschwächen oder dieser entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven Betablockern sollte vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma angeraten, da diese Wirkung bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt sein kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen β -adrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Salmeterol

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) bei 15 gesunden Probanden über 7 Tage zeigte einen deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko wird sich wahrscheinlich mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ergeben.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ zweimal täglich) bei 15 gesunden Probanden über 6 Tage zeigte eine geringe, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache C_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung mit Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte klinisch bedeutsame Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden erhöhten zweimal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des P450-Cytochroms 3A4) die Plasmakonzentrationen von intranasal appliziertem Fluticasonpropionat um einen Faktor von mehreren Hundert, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrener Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie mit gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Exposition gegenüber Fluticasonpropionat nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies führte im Vergleich zu Fluticasonpropionat allein zu einer stärkeren Abnahme der Kortisolspiegel im Plasma. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten CYP3A-Inhibitoren wie z. B. Itraconazol und moderaten CYP3A-Inhibitoren wie z. B. Erythromycin ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Fluticasonpropionat und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Deshalb ist Vorsicht geboten, und eine Langzeitbehandlung mit solchen Arzneimitteln sollte möglichst vermieden werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Studien haben nach Anwendung von β_2 -Adrenozeptor-Agonisten und Glukokortikoiden eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Aerivio Spiromax bei schwangeren Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedwedes mögliche Risiko für den Foetus.

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/Metabolite beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat sowie deren Metaboliten in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden werden.

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

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. Tierexperimentellen Studien haben jedoch keine Auswirkungen von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität gezeigt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Nachfolgend sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auftraten, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Angaben sind aus Daten klinischer Studien abgeleitet, wobei die Inzidenz in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie (bei Patienten mit COPD)	Häufig ^{1,3,5}

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Ösophageale Candidiasis	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen:	
	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Atembeschwerden (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Atembeschwerden (Bronchospasmus)	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig ³
	Hyperglykämie	Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig ¹
	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
	Glaukom	Selten ⁴
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich
	Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Selten

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	Sehr häufig ^{2,3}
	Irritation der Rachenschleimhaut	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Sinusitis	Häufig ^{1,3}
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig ^{1,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Traumatische Frakturen	Häufig ^{1,3}
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig

1. Unter Placebo häufig berichtet
2. Unter Placebo sehr häufig berichtet
3. In einer COPD-Studie über 3 Jahre berichtet
4. Siehe Abschnitt 4.4
5. Siehe Abschnitt 5.1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über die pharmakologischen Wirkungen einer Behandlung mit einem β_2 -Agonisten wie z. B. Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und nehmen bei regelmäßiger Behandlung ab.

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

Durch den Fluticasonpropionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soor) im Mund- und Rachenraum sowie selten im Ösophagus auftreten. Sowohl die Heiserkeit als auch das Auftreten einer Candidiasis im Mund- und Rachenraum können gelindert werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült und dann das Wasser ausgespuckt wird und/oder die Zähne geputzt werden. Eine symptomatische Candidiasis im Mund- und Rachenraum kann mit einem topischen Antimykotikum behandelt werden. Die Anwendung von Aerivio Spiromax sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Aerivio Spiromax ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Mögliche systemische Effekte in diesen Altersgruppen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Daten zur Überdosierung mit Aerivio Spiromax vor. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den beiden Wirkstoffen aufgeführt:

Salmeterol

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, ein Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Therapie mit Aerivio Spiromax aufgrund einer Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Steroid-Ersatztherapie in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, weshalb die Kaliumspiegel im Serum überwacht werden sollten. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Fluticasonpropionat

Akute Überdosierung: Die akute Inhalation von höheren als den empfohlenen Dosen von Fluticasonpropionat kann zu einer vorübergehenden Suppression der Nebennierenfunktion führen. Dies erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenfunktion innerhalb weniger Tage wieder hergestellt ist, wie durch Messungen der Kortisolspiegel im Plasma belegt wurde.

Chronische Überdosierung: Die Nebennierenreserve sollte kontrolliert werden, und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid in der empfohlenen Dosis fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4, „Nebennierenfunktion“.

Sowohl im Fall einer akuten als auch einer chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit Aerivio Spiromax in einer zur Kontrolle der Symptome geeigneten Dosierung fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika,
ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Aerivio Spiromax enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben. Im Folgenden werden die jeweiligen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe erläutert.

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Adrenozeptor-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Stelle 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 Dosen eine glukokortikoide entzündungshemmende Wirkung in der Lunge. Dadurch werden die Asthmasymptome gelindert und die Anzahl der Exazerbationen gesenkt, wobei weniger Nebenwirkungen auftreten als bei einer systemischen Anwendung von Kortikosteroiden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In den nachstehend beschriebenen Studien (GOAL, TORCH und SMART) wurde die gleiche Fixkombination von Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat verwendet, es wurde aber ein bereits zugelassenes Arzneimittel untersucht. Die beschriebenen Studien wurden nicht mit Aerivio Spiromax durchgeführt.

Salmeterol/Fluticasonpropionat – klinische Studien bei Asthma

Eine zwölfmonatige Studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) mit 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat mit dem inhalativen Kortikosteroid (Fluticasonpropionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis wurde stufenweise alle 12 Wochen erhöht, bis eine ****vollständige Asthmakontrolle** oder die höchste Dosis des Prüfpräparats erreicht wurde. Die GOAL-Studie zeigte, dass bei mehr Patienten, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat behandelt wurden, das Asthma kontrolliert werden konnte als bei Patienten, die nur mit dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) behandelt wurden, und dass diese Kontrolle mit einer niedrigeren Kortikosteroid-Dosis erreicht wurde.

**Gute Asthmakontrolle* wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat schneller als mit dem ICS allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50 % der Patienten erstmals eine gute Asthmakontrolle über eine Woche erreichten, betrug in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe 16 Tage, verglichen mit 37 Tagen in der ICS-Gruppe. In der Untergruppe der nicht mit Steroiden vorbehandelten Asthmatiker betrug die Behandlungsdauer bis zum Erreichen einer individuell *gut kontrollierten* Woche 16 Tage unter der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat und 23 Tage unter der Behandlung mit dem ICS.

Gesamtergebnisse der Studie:

Prozentualer Anteil der Patienten, die über 12 Monate eine *gute Asthmakontrolle bzw. eine **vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Kein ICS (kurzwirksame β_2 -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrige Dosis ICS (\leq 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS ($>$ 500 bis 1.000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71 %	41 %	59 %	28 %

**Gute Asthmakontrolle:* – 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 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, 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 vermuten, dass Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/100 Mikrogramm zweimal täglich bei Patienten mit mittelschwerem, persistierendem Asthma, bei denen eine schnelle Asthmakontrolle als notwendig erachtet wird, zur Einleitung einer Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurden die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol/Fluticasonpropionat über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -Agonisten verursachten unerwünschten Ereignisse führte (Tremor: 1 Patient [1 %] vs. 0, Palpitationen: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], Muskelkrämpfe: 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], Heiserkeit: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch β -Agonisten verursachten unerwünschten Ereignisse sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdopplung der Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat bei erwachsenen Patienten in Betracht gezogen wird, bei denen eine zusätzliche kurzzeitige (bis zu 14 Tage) Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden erforderlich ist.

Klinische Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit COPD

Bei der TORCH-Studie handelte es sich um eine 3-jährige Studie zur Beurteilung der Wirkung einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 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 bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD und einer $FEV_1 < 60$ % des vorhergesagten Normwerts zu Studienbeginn (vor Anwendung eines Bronchodilatators) wurden auf eine doppelt verblindete Therapie randomisiert. Während der Studie konnten die Patienten ihre gewöhnliche COPD-Therapie mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikosteroide, langwirksamer Bronchodilatoren und systemischer Langzeit-Kortikosteroide fortsetzen. Für alle Patienten wurde der Überlebensstatus nach 3 Jahren bestimmt, ungeachtet dessen, ob die Behandlung mit dem Prüfpräparat abgebrochen wurde. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren unter Salmeterol/Fluticasonpropionat im Vergleich zu Placebo.

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

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

Es bestand ein Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die über 3 Jahre mit Salmeterol/Fluticasonpropionat behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo, auch wenn das statistische Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ nicht erreicht wurde.

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

Die mittlere Anzahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr war in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe signifikant reduziert, im Vergleich zu Salmeterol, FP bzw. Placebo (mittlere Häufigkeit in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe 0,85 im Vergleich zu 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies schlägt sich nieder in einer Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen um 25 % (95%-KI: 19 % bis 31 %; $p < 0,001$) verglichen mit Placebo, um 12 % im Vergleich zu Salmeterol (95%-KI: 5 % bis 19 %; $p = 0,002$) und um 9 % (95%-KI: 1 % bis 16 %; $p = 0,024$) im Vergleich zu FP. Salmeterol und Fluticasonpropionat reduzierten signifikant die Exazerbationsraten um 15 % (95%-KI: 7 % bis 22 %; $p < 0,001$) bzw. 18 % (95%-KI: 11 % bis 24 %; $p < 0,001$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem SGRQ-Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden (St George's Respiratory Questionnaire) wurde im Vergleich zu Placebo in allen Behandlungen mit einem Verum verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre betrug unter Salmeterol/Fluticasonpropionat verglichen mit Placebo -3,1 Einheiten (95%-KI: -4,1 bis -2,1; $p < 0,001$), verglichen mit Salmeterol -2,2 Einheiten ($p < 0,001$) und verglichen mit FP -1,2 Einheiten ($p = 0,017$). Eine Verringerung um 4 Einheiten wird als klinisch relevant betrachtet.

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

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

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Design zum Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich (diese Dosierung ist in der Europäischen Union nicht für die Behandlung der COPD zugelassen) oder mit Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich hinsichtlich der jährlichen Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten mit einem FEV₁-Wert von weniger als 50 % des vorhergesagten Normwerts und einer Vorgeschichte von Exazerbationen.

Mittelschwere/schwere Exazerbationen wurden wie folgt definiert: schlechter werdende Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt des Patienten erforderlich machten.

Die Studien starteten mit einer vierwöchigen Run-in Phase, in der alle Patienten unverblindet Salmeterol/FP 50/250 erhielten, um die COPD-Pharmakotherapie zu standardisieren und die Erkrankung vor der Randomisierung auf eine verblindete Studienmedikation (Anwendung über 52 Wochen) zu stabilisieren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Salmeterol/FP 50/250 (Gesamt-ITT n = 776) oder Salmeterol (Gesamt-ITT n = 778) randomisiert. Vor der Run-in Phase setzten die Patienten die bisherige COPD-Medikation bis auf kurzwirksame Bronchodilatoren ab. Während des Behandlungszeitraums war die gleichzeitige Anwendung von inhalativen langwirksamen β_2 -Agonisten und Anticholinergika,

Kombinationsprodukten mit Salbutamol und Ipratropiumbromid, oralen β_2 -Agonisten und Theophyllin-Präparaten nicht erlaubt. Orale Kortikosteroide und Antibiotika waren für die akute Behandlung von COPD-Exazerbationen unter Beachtung spezieller Anwendungsrichtlinien erlaubt. Die Patienten setzten in den Studien Salbutamol als Notfallarzneimittel ein.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 im Vergleich zu Salmeterol zu einer signifikant geringeren jährlichen Rate von mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen führte (SCO40043: 1,06 bzw. 1,53 pro Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95%-KI: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59 pro Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95%-KI: 0,58 bis 0,83, $p < 0,001$). Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsparameter (Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation, jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden erforderten, und vormittägliche FEV₁ vor Dosisgabe) fielen im Vergleich zu Salmeterol signifikant zugunsten der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich aus. Die Profile unerwünschter Ereignisse waren mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidiasis und Dysphonie) in der mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe und der Salmeterol-Gruppe ähnlich. Pneumonie-bedingte Ereignisse wurden von 55 (7 %) Patienten in der mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelten Gruppe und 25 (3 %) Patienten in der mit Salmeterol behandelten Gruppe berichtet. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien bei Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/250 Mikrogramm zweimal täglich scheint eine ähnliche Größenordnung zu haben wie die nach einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie berichteten Inzidenz.

Die SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Die SMART-Studie war eine in den USA durchgeführte 28-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in der 13.176 Patienten auf eine Behandlung mit Salmeterol (50 Mikrogramm zweimal täglich) und 13.179 Patienten auf Placebo zusätzlich zur jeweiligen gewöhnlichen Asthmatherapie zugeordnet wurden. In die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit Asthma aufgenommen, die aktuell Asthmamedikamente (aber keine langwirksamen β_2 -Agonisten) anwendeten. Die Anwendung von ICS zu Studienbeginn wurde aufgezeichnet, war für die Studie jedoch nicht erforderlich. Primärer Endpunkt der SMART-Studie war die Gesamtanzahl atemwegsbedingter Todesfälle und atemwegsbedingter lebensbedrohlicher Ereignisse.

Hauptergebnisse der SMART-Studie: primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Patienten afro-amerikanischer Herkunft	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

(Die Risikoangaben in Fettdruck haben ein statistisches Signifikanzniveau von 95 %.)

Hauptergebnisse der SMART-Studie nach Anwendung inhalativer Steroide zu Studienbeginn: sekundäre Endpunkte

	Anzahl der Ereignisse des sekundären Endpunkts/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)
	Salmeterol	Placebo	
Atemwegsbedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)

Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Gesamtzahl Asthma-bedingter Todesfälle und lebensbedrohlicher Ereignisse			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Asthma-bedingte Todesfälle			
Patienten, die inhalative Steroide anwendeten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienten, die keine inhalativen Steroide anwendeten	9/7.049	0/7.041	*

(* = konnte aufgrund fehlender Ereignisse in der Placebo-Gruppe nicht berechnet werden. Die Risikoangaben in Fettdruck haben ein statistisches Signifikanzniveau von 95 %. Die sekundären Endpunkte in der obigen Tabelle erreichten in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte „Gesamtzahl von Todesfällen und lebensbedrohlichen Ereignissen jeglicher Ursache“, „Todesfälle jeglicher Ursache“ und „Krankenhausaufenthalte jeglicher Ursache“ erreichten keine statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation.

Inspiratorischer Spitzenfluss beim Spiromax

Es wurde eine randomisierte, unverblindete Cross-Over-Studie mit Kindern und Jugendlichen mit Asthma (im Alter von 4-17 Jahren), Erwachsenen mit Asthma (im Alter von 18-45 Jahren), Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (im Alter von mehr als 55 Jahren) und gesunden Probanden (im Alter von 18-45 Jahren) durchgeführt, um den inspiratorischen Spitzenfluss (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) und andere damit verbundene Atemparameter im Anschluss an die Inhalation aus einem Spiromax (mit Placebo) im Vergleich zur Inhalation aus einem bereits auf dem Markt erhältlichen Pulverinhalator mit Mehrfachdosierung (mit Placebo) zu ermitteln. Bei den Studiengruppen wurden die Auswirkungen einer optimalen Schulung (d. h. kräftiges Einatmen bei der Inhalation) für die Inhalationstechnik beim Pulverinhalator auf Inhalationsgeschwindigkeit und -volumen bestimmt sowie die möglichen Unterschiede im Inhalationsdurchsatz bei den verwendeten Geräten beurteilt.

Die Daten der Studie weisen darauf hin, dass Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Asthma sowie Patienten mit COPD unabhängig vom Alter und der zugrundeliegenden Schwere der Krankheit in der Lage waren, mit dem Spiromax inspiratorische Durchflussraten zu entwickeln, die denen des auf dem Markt erhältlichen Pulverinhalators mit Mehrfachdosierung ähnelten. Die mittlere PIFR, die die Patienten mit Asthma oder COPD mit optimaler Schulung (d. h. kraftvolles Einatmen) erreichten, lag bei über 60 l/min. Von solchen Durchflussraten ist bekannt, dass mit beiden untersuchten Geräten vergleichbare Wirkstoffmengen in die Lungen gelangen.

Alle Patienten mit Asthma oder COPD erreichten nach optimaler Schulung PIFR-Werte von mehr als 60 l/min. Es ist wichtig, kräftig einzuatmen, um eine optimale Dosisabgabe sicherzustellen.

Eine Durchflussrate von mehr als 60 l/min ist erforderlich, um mit dem Spiromax Pulverinhalator mit Mehrfachdosierung eine optimale Wirkstoffabgabe an die Lungen zu erreichen.

Damit sichergestellt ist, dass die Patienten die für die Abgabe der erforderlichen Dosis benötigte PIFR erreichen, müssen die Patienten in der Anwendung des Spiromax geschult und informiert werden, dass sie kräftig einatmen müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Aerivio Spiromax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aerivio Spiromax bei dieser jungen Population ist nicht erwiesen. Die nachstehenden Angaben beziehen sich auf eine niedrigere Dosis der Fixkombination mit diesen beiden Wirkstoffen, d. h. einer Dosis und Stärke, die mit Aerivio Spiromax nicht zur Verfügung steht. In den

beschriebenen Studien wurde ein bereits zugelassenes Arzneimittel untersucht, das in drei verschiedenen Stärken erhältlich ist. Die Studien wurden nicht mit Aerivio Spiromax durchgeführt.

In einer Studie 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 persistierendem Asthma und auftretenden Symptomen 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 brachen zwei Kinder und unter Fluticasonpropionat brachen 5 Kinder die Studie aufgrund einer Verschlechterung des Asthmas ab. Nach 12 Wochen wies kein Kind aus den beiden Behandlungsarmen eine ungewöhnlich niedrige 24-Stunden-Cortisolausscheidung im Urin auf. In Bezug auf das Sicherheitsprofil gab es zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Salmeterol

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

Fluticasonpropionat

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhalativem Fluticasonpropionat bei gesunden Probanden schwankt je nach dem verwendeten Inhalationsgerät zwischen 5 und 11 % der nominalen Dosis. Bei Patienten mit Asthma oder COPD ist eine geringere systemische Exposition gegenüber inhalativem Fluticasonpropionat beobachtet worden.

Resorption

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

Verteilung

Die Verteilung von Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasma-Clearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Biotransformation

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

Elimination

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % der Dosis wird überwiegend in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unverändertem Wirkstoff mit den Faeces ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Aerivio Spiromax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aerivio Spiromax bei dieser jungen Population ist nicht erwiesen. Die nachstehenden Angaben beziehen sich auf eine niedrigere Dosis der Fixkombination mit diesen beiden Wirkstoffen, d. h. einer Dosis und Stärke, die mit Aerivio Spiromax nicht möglich ist.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von 9 kontrollierten klinischen Studien mit 350 Asthmapatienten im Alter von 4 bis 77 Jahren (174 Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren) wurde nach der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation 50/100 eine höhere systemische Exposition gegenüber Fluticasonpropionat beobachtet als nach Fluticasonpropionat Pulver zur Inhalation 100.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung beim Menschen, die sich aus tierexperimentellen Studien 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 Studien 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) und von unvollständiger Ossifikation des Os occipitale festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Öffnen der Folienverpackung: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Mundstückkappe nach der Entnahme aus der Folienverpackung geschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator ist weiß mit einer halbdurchsichtigen gelben Mundstückkappe. Die Kontaktstellen des Inhalators mit dem Arzneimittel/den Schleimhäuten bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP). Jeder Inhalator enthält 60 Dosen und ist in Folie verpackt.

Packungen mit 1 oder 3 Inhalatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1122/001
EU/1/16/1122/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Norton (Waterford) Limited
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
POLEN

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aerivio Spiromax 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Salmeterol/Fluticason-17-propionat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgemessene Dosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 45 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 465 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

1 Inhalator mit 60 Dosen.

3 Inhalatoren mit je 60 Dosen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage sorgfältig beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Gemäß ärztlicher Anweisung anwenden.

Vorderfläche: Nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Seitenfläche: Nur zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

Nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Innerhalb von 3 Monaten nach Entnahme aus der Folienverpackung aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Mundstückkappe nach der Entnahme aus der Folienverpackung geschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Aerivio Spiromax 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

Salmeterol/Fluticason-17-propionat

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Enthält 1 Inhalator

6. WEITERE ANGABEN

Mundstückkappe geschlossen halten und innerhalb von 3 Monaten nach Entnahme aus der Folienverpackung aufbrauchen.

Teva B.V.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INHALATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Aerivio Spiromax 50 Mikrogramm /500 Mikrogramm
Pulver zur Inhalation

Salmeterol/Fluticason-17-propionat

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage sorgfältig beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Dosen

6. WEITERE ANGABEN

Nur für Erwachsene.

Enthält Lactose.

Start:

Teva B.V.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Aerivio Spiromax 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm Pulver zur Inhalation Salmeterol/Fluticason-17-propionat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aerivio Spiromax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aerivio Spiromax beachten?
3. Wie ist Aerivio Spiromax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aerivio Spiromax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aerivio Spiromax und wofür wird es angewendet?

Aerivio Spiromax enthält zwei Wirkstoffe, Salmeterol und Fluticason-17-propionat (Fluticasonpropionat):

- Salmeterol ist ein langwirksames bronchienerweiterndes Arzneimittel (Bronchodilatator). Bronchodilatoren helfen, die Atemwege in der Lunge offen zu halten. Dadurch kann die Luft leichter ein- und ausgeatmet werden. Die Wirkdauer beträgt mindestens 12 Stunden.
- Fluticasonpropionat ist ein Kortikosteroid, das Schwellungen und Reizungen in der Lunge reduziert.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um folgende Erkrankungen zu behandeln:

- Schweres Asthma, um Anfällen von Atemnot und pfeifender Atmung vorzubeugen, oder
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), um die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen zu senken.

Sie müssen Aerivio Spiromax täglich gemäß den Anweisungen Ihres Arztes anwenden. Dadurch wird sichergestellt, dass eine Kontrolle Ihres Asthmas oder Ihrer COPD gewährleistet ist.

Aerivio Spiromax hilft dabei, das Auftreten von Atemnot oder pfeifender Atmung zu verhindern. Aerivio Spiromax darf nicht angewendet werden, um einen Anfall von Atemnot oder pfeifender Atmung zu lindern. In diesem Fall müssen Sie einen schnell wirksamen Inhalator gegen Akutbeschwerden (Notfallinhalator) wie z. B. Salbutamol anwenden. Führen Sie den schnell wirksamen Notfallinhalator stets mit sich.

Aerivio Spiromax darf nur zur Behandlung von schwerem Asthma bei Erwachsenen ab 18 Jahren und COPD bei Erwachsenen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aerivio Spiromax beachten?

Aerivio Spiromax darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Salmeterol, Fluticasonpropionat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Aerivio Spiromax anwenden, wenn Sie unter folgenden Erkrankungen leiden:

- Herzkrankheit einschließlich unregelmäßigem oder schnellem Herzschlag
- Schilddrüsenüberfunktion
- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus (Aerivio Spiromax kann den Blutzuckerspiegel erhöhen)
- Niedriger Kaliumspiegel im Blut
- Aktuelle oder frühere Tuberkulose (TB) oder andere Lungeninfektionen.

Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel soll bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Aerivio Spiromax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Hierzu zählen auch andere Asthmamittel oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Aerivio Spiromax ist möglicherweise nicht für die Anwendung mit manchen anderen Arzneimitteln geeignet.

Informieren Sie vor der Anwendung von Aerivio Spiromax Ihren Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Betablocker (wie z. B. Atenolol, Propranolol und Sotalol). Betablocker werden hauptsächlich bei Bluthochdruck oder Herzerkrankungen wie z. B. Angina pectoris angewendet.
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (wie z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol und Erythromycin). Einige dieser Arzneimittel können die Menge an Salmeterol oder Fluticasonpropionat im Körper erhöhen. Dies kann das Risiko von Nebenwirkungen unter Aerivio Spiromax einschließlich unregelmäßiger Herzschläge erhöhen oder Nebenwirkungen verschlimmern.
- Kortikosteroide (zur Einnahme oder Injektion). Wenn Sie diese Arzneimittel kürzlich angewendet haben, könnte das Risiko erhöht sein, dass Aerivio Spiromax die Nebennierenfunktion beeinträchtigt.
- Diuretika (sogenannte „Wassertabletten“) zur Behandlung von Bluthochdruck.
- Andere Bronchodilatoren (wie z. B. Salbutamol).
- Xanthin-haltige Arzneimittel wie z. B. Aminophyllin und Theophyllin, die häufig zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Einige Arzneimittel können die Wirkungen von Aerivio Spiromax verstärken und Ihr Arzt wird Sie möglicherweise sorgfältig überwachen, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen (einschließlich einiger Arzneimittel gegen HIV: Ritonavir, Cobicistat).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergehen kann. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Aerivio Spiromax die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Aerivio Spiromax enthält Lactose

Lactose ist ein Zucker, der in Milch vorkommt. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Lactose, bestimmten Zuckern oder Milch leiden.

3. Wie ist Aerivio Spiromax anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Wenden Sie Aerivio Spiromax täglich an, bis Ihr Arzt Ihnen rät, die Behandlung zu beenden. Wenden Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Brechen Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax nicht ab und senken Sie die Dosis von Aerivio Spiromax nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.
- Aerivio Spiromax wird durch den Mund in die Lungen inhaliert.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Schweres Asthma bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Zweimal täglich eine Inhalation.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Zweimal täglich eine Inhalation.

Wenn Sie Aerivio Spiromax zur Behandlung von Asthma anwenden, wird Ihr Arzt Sie regelmäßig auf Ihre Symptome hin untersuchen.

Ihr Arzt wird Ihnen dabei helfen, mit dem Asthma umzugehen, und die Dosis dieses Arzneimittels auf die niedrigste Dosis einstellen, mit der Ihr Asthma kontrolliert werden kann. Wenn Ihr Arzt der Ansicht ist, dass Sie eine geringere Dosis benötigen, als durch Aerivio Spiromax zur Verfügung steht, verordnet Ihr Arzt möglicherweise einen anderen Inhalator, der dieselben Wirkstoffe, aber eine geringere Dosis des Kortikosteroids als Aerivio Spiromax enthält. Sie dürfen die Anzahl der Ihnen verordneten Inhalationen jedoch nicht ändern, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn sich Ihr Asthma oder Ihre Atmung verschlechtert, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn Sie vermehrtes Pfeifen beim Atmen spüren, häufiger ein Engegefühl in der Brust haben oder Sie Ihr Notfallarzneimittel häufiger anwenden müssen, verschlechtert sich möglicherweise Ihre Lungenerkrankung und Sie könnten ernsthaft erkranken. Sie sollten die Anwendung von Aerivio Spiromax fortsetzen, die Anzahl der Inhalationen jedoch nicht erhöhen. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, da Sie möglicherweise eine zusätzliche Behandlung benötigen.

Hinweise zur Anwendung

Schulung

Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker sollte Ihnen erklären, wie Sie den Inhalator anwenden und eine Dosis wirksam inhalieren. Diese Schulung ist wichtig, um sicherzustellen, dass Sie die benötigte Dosis erhalten. Wenn Sie diese Schulung nicht erhalten haben,

bitten Sie bitte Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker, Ihnen die sachgemäße Anwendung des Inhalators zu zeigen, bevor Sie ihn das erste Mal anwenden.

Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker sollte außerdem von Zeit zu Zeit Ihre Anwendung des Spiromax überprüfen, um sicherzustellen, dass Sie das Gerät sachgemäß und gemäß Verordnung anwenden. Wenn Sie Aerivio Spiromax nicht sachgemäß anwenden und/oder nicht **kräftig** genug einatmen, gelangt möglicherweise nicht genügend Arzneimittel in Ihre Lunge. Wenn nicht genügend Arzneimittel in die Lunge gelangt, kann es Ihr Asthma oder Ihre COPD nicht so lindern wie es sollte.

Vorbereitung von Aerivio Spiromax

Bevor Sie Aerivio Spiromax **zum ersten Mal** anwenden, müssen Sie den Inhalator folgendermaßen für die Anwendung vorbereiten:

- Überprüfen Sie am Zählwerk, ob 60 Inhalationen im Inhalator vorhanden sind.
- Schreiben Sie auf das Etikett des Inhalators das Datum, an dem Sie ihn aus dem Folienbeutel entnommen haben.
- Sie brauchen den Inhalator vor der Anwendung nicht zu schütteln.

Wie der Inhalator anzuwenden ist

1. **Halten Sie den Inhalator** mit der halbdurchsichtigen gelben Mundstückkappe nach unten. Sie brauchen den Inhalator nicht zu schütteln.



2. Öffnen Sie die Mundstückkappe, indem Sie sie nach unten klappen, bis Sie ein lautes Klickgeräusch hören. Ihr Inhalator ist jetzt einsatzbereit.



3. Atmen Sie sanft aus (so weit, wie es noch angenehm ist). Atmen Sie nicht durch Ihren Inhalator aus.
4. Nehmen Sie das Mundstück zwischen Ihre Zähne. Beißen Sie nicht auf das Mundstück. Schließen Sie Ihre Lippen um das Mundstück. Achten Sie darauf, die Lufteinlässe nicht zu verdecken. Atmen Sie durch Ihren Mund so tief und kräftig wie Sie können ein. Es ist wichtig, dass Sie **kräftig** einatmen.



5. Halten Sie den Atem 10 Sekunden lang an oder so lange, wie es noch angenehm ist.
6. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund. Es ist möglich, dass Sie beim Inhalieren einen Geschmack bemerken.

7. **Atmen Sie dann sanft aus** (atmen Sie nicht durch den Inhalator aus). **Schließen Sie die Mundstückkappe.**



Spülen Sie anschließend den Mund mit Wasser und spucken Sie dann das Wasser aus, und/oder putzen Sie sich die Zähne. Dies hilft dabei, Soor in Ihrem Mund und/oder Heiserkeit zu vermeiden.

Versuchen Sie nicht, den Inhalator auseinanderzubauen, die Mundstückkappe zu entfernen oder zu drehen. Die Mundstückkappe ist fest am Inhalator angebracht und darf nicht abgenommen werden. Wenden Sie den Inhalator nicht an, wenn er beschädigt ist oder wenn das Mundstück sich vom Inhalator gelöst hat. Öffnen und schließen Sie die Mundstückkappe ausschließlich dann, wenn Sie inhalieren wollen.

Wenn Sie das Mundstück öffnen und schließen, ohne zu inhalieren, wird die Dosis einsatzbereit und sicher im Inhalator aufbewahrt, bis Sie das nächste Mal inhalieren. Es ist nicht möglich, dass bei einer Inhalation versehentlich zusätzliches Arzneimittel oder eine doppelte Dosis inhaliert wird.

Halten Sie das Mundstück stets geschlossen und öffnen Sie es nur, wenn Sie inhalieren wollen.

Reinigen des Inhalators

Halten Sie den Inhalator trocken und sauber.

Falls notwendig, können Sie nach der Anwendung des Inhalators das Mundstück mit einem trockenen Tuch abwischen.

Wann müssen Sie einen neuen Aerivio Spiromax verwenden?

- Das Zählwerk auf der Rückseite des Inhalators zeigt an, wie viele Dosen (Inhalationen) im Inhalator noch übrig sind, beginnend mit 60 Inhalationen, wenn das Gerät voll ist.



- Das Zählwerk zeigt die Anzahl der verbliebenen Inhalationen nur in geraden Zahlen an.
- Für verbliebene Inhalationen von 20 abwärts bis „8“, „6“, „4“, „2“ werden rote Zahlen auf weißem Hintergrund angezeigt. Wenn rote Zahlen im Fenster angezeigt werden, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um einen neuen Inhalator zu bekommen.

Hinweis:

- Das Mundstück wird weiterhin „klicken“, selbst wenn der Inhalator leer ist. Wenn Sie das Mundstück öffnen und schließen, ohne zu inhalieren, registriert das Zählwerk dies trotzdem als eine Dosisentnahme.

Wenn Sie eine größere Menge von Aerivio Spiromax angewendet haben, als Sie sollten

Es ist wichtig, dass Sie den Inhalator gemäß den Anweisungen anwenden. Wenn Sie versehentlich mehr Dosen angewendet haben als empfohlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Möglicherweise bemerken Sie einen schnelleren Herzschlag als gewöhnlich oder fühlen sich zittrig. Außerdem können Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Gelenkschmerzen auftreten.

Wenn Sie über eine längere Zeit zu viele Dosen von Aerivio Spiromax angewendet haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Der Grund hierfür ist, dass zu große Mengen von Aerivio Spiromax die von Ihrer Nebenniere produzierten Mengen an Steroidhormonen verringern.

Wenn Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Inhalieren Sie einfach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

Wenn Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax abbrechen

Es ist sehr wichtig, dass Sie Aerivio Spiromax jeden Tag wie angewiesen anwenden. **Wenden Sie das Arzneimittel an, bis Ihr Arzt Ihnen rät, es abzusetzen. Brechen Sie die Anwendung nicht ab und reduzieren Sie nicht plötzlich die Dosis von Aerivio Spiromax.** Dies könnte Ihre Atmung verschlechtern.

Wenn Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax plötzlich abbrechen oder die Dosis von Aerivio Spiromax reduzieren, können darüber hinaus (sehr selten) Probleme mit den Nebennieren (Nebenniereninsuffizienz) auftreten, die manchmal Nebenwirkungen zur Folge haben.

Hierbei können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

- Magenschmerzen
- Müdigkeit und Appetitlosigkeit, Übelkeit
- Erbrechen und Durchfall
- Gewichtsverlust
- Kopfschmerzen oder Benommenheit
- Niedriger Blutzuckerspiegel

- Niedriger Blutdruck und (Krampf-)Anfälle.

Wenn Ihr Körper unter Stress steht wie z. B. bei Fieber, Trauma (z. B. ein Unfall oder eine Verletzung), Infektion oder einem chirurgischen Eingriff, kann sich die Nebenniereninsuffizienz verschlechtern und es können die oben aufgeführten Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Zur Vermeidung dieser Symptome kann Ihr Arzt weitere Kortikosteroide (wie z. B. Prednisolon) in Tablettenform verordnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Um die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zu verringern, wird Ihr Arzt die niedrigste Dosis dieser Wirkstoffkombination verordnen, die für die Kontrolle Ihres Asthmas oder Ihrer COPD erforderlich ist.

Allergische Reaktionen: Möglicherweise bemerken Sie unmittelbar nach der Anwendung von Aerivio Spiromax eine plötzliche Verschlechterung der Atmung. Möglicherweise haben Sie eine stark pfeifende Atmung und Husten oder Sie sind kurzatmig. Außerdem kann es zu Juckreiz, Ausschlag (Nesselsucht) und Schwellungen (meist im Gesicht, auf den Lippen, der Zunge oder im Hals) kommen oder Sie bemerken plötzlich, dass Ihr Herz sehr schnell schlägt oder Sie fühlen sich schwach und schwindlig (was zu einem Kollaps oder Bewusstlosigkeit führen kann). **Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken oder diese plötzlich nach der Anwendung von Aerivio Spiromax auftreten, brechen Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.** Allergische Reaktionen gegen Aerivio Spiromax treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen – diese bessern sich normalerweise im Laufe der Behandlung.
- Von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurde eine erhöhte Anzahl an Erkältungen berichtet.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Soor (wunde, cremegelbe, erhabene Beläge) in Mund und Rachen. Außerdem eine schmerzhaft Zunge sowie Heiserkeit und Reizung des Rachens. Es kann helfen, wenn Sie nach jeder Anwendung einer Dosis des Arzneimittels den Mund mit Wasser ausspülen und dieses dann sofort ausspucken und/oder die Zähne putzen. Ihr Arzt kann Ihnen ein Pilzmittel zur Behandlung des Soors verschreiben.
- Schmerzende, geschwollene Gelenke und Muskelschmerzen.
- Muskelkrämpfe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden zusätzlich von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) berichtet:

- Lungenentzündung und Bronchitis (Lungeninfektion). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Aerivio Spiromax eins der folgenden Symptome bei sich bemerken, da dies Symptome einer Lungeninfektion sein könnten: Fieber oder Schüttelfrost, erhöhte Schleimproduktion, Farbveränderungen des Schleims, vermehrter Husten oder vermehrte Atembeschwerden.
- Blutergüsse und Knochenbrüche.
- Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis, ein Spannungs- oder Völlegefühl in Nase, Wangen und hinter den Augen, manchmal in Verbindung mit pochenden Schmerzen).
- Verminderter Kaliumspiegel im Blut (Sie können einen unregelmäßigen Herzschlag, Muskelschwäche und Krämpfe bekommen).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Mengen an Zucker (Glucose) im Blut (Hyperglykämie). Wenn Sie Diabetes haben, kann eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels und möglicherweise eine Anpassung der gewohnten Diabetesbehandlung erforderlich werden.
- Katarakt (Trübung der Augenlinse).
- Sehr schneller Herzschlag (Tachykardie).
- Zittriges Gefühl (Tremor) und schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Palpitationen) – dies ist normalerweise harmlos und geht im Laufe der weiteren Behandlung zurück.
- Brustschmerzen.
- Ängstlichkeit (diese Wirkung tritt hauptsächlich bei Kindern auf, wenn diese Wirkstoffkombination in einer niedrigeren Stärke verschrieben wird).
- Schlafstörungen.
- Allergischer Hautausschlag.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- **Atembeschwerden oder eine pfeifende Atmung, die sich unmittelbar nach der Anwendung von Aerivio Spiromax verschlechtern. Brechen Sie in diesem Fall die Anwendung des Aerivio Spiromax-Inhalators ab.** Wenden Sie Ihren schnell wirksamen Notfallinhalator an, um die Atmung zu unterstützen, und **wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.**
- Aerivio Spiromax kann die normale Produktion von Steroidhormonen im Körper beeinträchtigen, insbesondere wenn über einen längeren Zeitraum hohe Dosen angewendet wurden. Die Nebenwirkungen umfassen:
 - Wachstumsverlangsamung bei Kindern und Jugendlichen
 - Verminderung der Knochendichte
 - Glaukom (erhöhter Augeninnendruck, „grüner Star“)
 - Gewichtszunahme
 - Rundliches Gesicht („Vollmondgesicht“, Cushing-Syndrom)

Ihr Arzt wird Sie regelmäßig auf diese Nebenwirkungen hin untersuchen und sicherstellen, dass Sie die niedrigste Dosis dieser Wirkstoffkombination anwenden, um Ihr Asthma zu kontrollieren.

- Verhaltensänderungen wie z. B. ungewöhnliche Aktivität und Reizbarkeit (diese Wirkungen treten hauptsächlich bei Kindern auf, wenn diese Wirkstoffkombination in einer niedrigeren Stärke verschrieben wird).
- Unregelmäßiger Herzschlag oder zusätzliche Herzschläge (Herzrhythmusstörungen). Informieren Sie Ihren Arzt, brechen Sie die Anwendung von Aerivio Spiromax jedoch nicht ab, es sei denn, Sie werden von Ihrem Arzt dazu aufgefordert.
- Pilzinfektion in der Speiseröhre (Ösophagus), die zu Schluckbeschwerden führen kann.

Häufigkeit nicht bekannt, ein Auftreten ist jedoch möglich:

- Depression oder Aggression (diese Wirkungen sind bei Kindern wahrscheinlicher, wenn diese Wirkstoffkombination in einer niedrigeren Stärke verschrieben wird).
- Verschwommenes Sehen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aerivio Spiromax aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett des Inhalators nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern. **Halten Sie die Mundstückkappe nach der Entnahme aus der Folienverpackung geschlossen.**
- **Brauchen Sie das Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten nach der Entnahme aus der Folienverpackung auf.** Schreiben Sie auf das Etikett des Inhalators das Datum, an dem Sie ihn aus der Folienverpackung entnommen haben.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aerivio Spiromax enthält

- Die Wirkstoffe sind: Salmeterol und Fluticason-17-propionat. Jede abgemessene Dosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat. Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 45 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 465 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.
- Der sonstige Bestandteil ist: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Aerivio Spiromax enthält Lactose“).

Wie Aerivio Spiromax aussieht und Inhalt der Packung

Aerivio Spiromax ist ein Pulver zur Inhalation.

Jeder Aerivio Spiromax-Inhalator enthält 60 Inhalationen und besteht aus einem weißen Gehäuse und einer halbdurchsichtigen gelben Mundstückkappe.

Packungen mit 1 oder 3 Inhalatoren. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande

Hersteller

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande

(Nur für Polen) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Finland
Puh /Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen