

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Viani mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg Druckgasinhalation, Suspension
 Viani Dosier-Aerosol 25 µg/125 µg Druckgasinhalation, Suspension
 Viani forte Dosier-Aerosol 25 µg/250 µg Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder einzelne Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

25 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 50, 125 oder 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (abgegeben aus dem Mundrohr) von 21 Mikrogramm Salmeterol und 44, 110 oder 220 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Der Behälter enthält eine weiße bis nahezu weiße Suspension.

Die Wirkstoffbehälter werden in lilafarbene Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer Schutzkappe versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Viani ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem β_2 -Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie kurzwirksamen β_2 -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie langwirksamem β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

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

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Viani Dosier-Aerosol, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von der Kombination eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Kortikoid allein zu inhalieren.** Patienten, die einen

langwirksamen β_2 -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Viani heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spät-abends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

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

Hinweis:

Die Stärke Viani 25 µg/50 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

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

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

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

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

Während der schrittweisen Verringerung der Dosierung sollte der Patient regelmäßig kontrolliert werden.

Wenn ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Viani ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale. Die Stärke Viani mite 25 µg/50 µg ist nicht angemessen für Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma bronchiale; es wird empfohlen, die geeignete Dosierung von inhalativem Kortikoid allein fest-

zulegen, bevor eine fixe Kombination bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Kinder ab 4 Jahren:

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

Die für Kinder maximal zugelassene Dosis Fluticasonpropionat, abgegeben aus einem Viani Dosier-Aerosol, ist 100 Mikrogramm 2-mal täglich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viani Dosier-Aerosol bei Kindern unter 4 Jahren wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 12 Jahren kann es schwierig sein, das Auslösen des Sprühstoßes mit dem gleichzeitigen Einatmen zu koordinieren. Die Benutzung einer Inhalierhilfe zusammen mit dem Viani Dosier-Aerosol wird bei Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder wahrscheinlich Schwierigkeiten haben werden, das Auslösen des Sprühstoßes mit dem gleichzeitigen Einatmen zu koordinieren. Eine kürzlich abgeschlossene klinische Studie hat gezeigt, dass bei Kindern, die eine Inhalierhilfe benutzen, eine ähnliche Wirkstoffaufnahme erreicht wurde wie bei Erwachsenen, die keine Inhalierhilfe benutzen, und wie bei Kindern, die den Diskus anwenden. Dadurch wird bestätigt, dass eine schlechte Inhalationstechnik durch Inhalierhilfen ausgeglichen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Als Inhalierhilfe kann der Volumatic eingesetzt werden (abhängig von nationalen Empfehlungen). Patienten sollten in den richtigen Gebrauch und die entsprechende Pflege ihres Dosier-Aerosols und ihrer Inhalierhilfe ebenso wie in deren Funktionsweise eingewiesen werden, um die optimale Aufnahme der inhalierten Wirkstoffe in die Lunge zu gewährleisten. **Patienten sollten an der Benutzung des gleichen Inhalierhilfentyps festhalten, denn das Wechseln zwischen verschiedenen Typen von Inhalierhilfen kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4).**

Eine Erstbenutzung oder ein Wechsel einer Inhalierhilfe sollte immer eine erneute Ermittlung der niedrigsten wirksamen Dosis nach sich ziehen.

Spezielle Patientengruppen:

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung der Viani Dosier-Aerosole bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Hinweise für die Anwendung:

Patienten sollen zu einer ordnungsgemäßen Anwendung ihres Dosier-Aerosols angeleitet werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation soll der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Das Dosier-Aerosol wurde für die Anwendung in der vertikalen Position entwickelt.

Viani Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension

Test des Dosier-Aerosols:

Vor der ersten Anwendung ist die Schutzkappe vom Mundrohr abzuziehen, indem leicht an beiden Seiten der Kappe gedrückt wird. Das Dosier-Aerosol ist kräftig zu schütteln, wobei es zwischen den Fingern und dem Daumen, mit dem Daumen unten am Mundstück, festgehalten wird. Um sicher zu stellen, dass es funktioniert, sind Sprühstöße in die Luft auszulösen, bis das Zählwerk 120 anzeigt. Das Dosier-Aerosol ist unmittelbar vor dem Gebrauch zu schütteln. Auch wenn das Dosier-Aerosol eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundrohr abzuziehen, das Dosier-Aerosol kräftig zu schütteln und es sind zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen. Jedes Mal, wenn das Dosier-Aerosol ausgelöst wird, reduziert sich die Zahl am Zählwerk um eins.

Anwendung des Dosier-Aerosols:

Bitte leiten Sie die Patienten zur sorgfältigen Durchführung der folgenden Schritte an:

1. Abziehen der Schutzkappe vom Mundrohr durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe.
2. Überprüfung des Dosier-Aerosols einschließlich des Mundrohres, innen und außen, auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern.
3. Kräftiges Schütteln des Dosier-Aerosols, um sicher zu stellen, dass mögliche lose Fremdkörper entfernt werden und die Inhaltsstoffe des Dosier-Aerosols gleichmäßig durchmischt sind.
4. Aufrechtes Halten des Dosier-Aerosols zwischen Fingern und Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück.
5. Patienten sollen so tief wie möglich ausatmen und dann das Mundrohr mit ihren Lippen fest umschließen. Ein Beißen auf das Mundrohr ist zu vermeiden.
6. Während des Einatmens durch den Mund den Wirkstoffbehälter fest nach unten drücken, um die Suspension freizusetzen, während der Patient gleichzeitig weiterhin gleichmäßig und tief einatmet.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, soll das Mundrohr vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Wirkstoffbehälter genommen werden. Die Patienten sollen den Atem so lange wie möglich anhalten.
8. Für die zweite Inhalation sollen die Patienten das Dosier-Aerosol weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3. bis 7. wiederholt werden.
9. Unmittelbar danach sollen die Patienten die Schutzkappe richtig herum zurück auf das Mundrohr setzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

WICHTIGE INFORMATION

Die Patienten sollen die Schritte 5., 6. und 7. sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen so langsam wie möglich zu beginnen, unmittelbar bevor das Dosier-Aerosol angewendet wird. Patienten sollen für die ersten Male einen Spiegel zu

Hilfe nehmen. Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben vom Dosier-Aerosol oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollen sie noch einmal bei Schritt 3. anfangen.

Die Patienten sollen nach jeder Anwendung dieses Arzneimittels ihren Mund mit Wasser spülen und es ausspucken, und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann das Auftreten einer ösophagealen Candidiasis und Heiserkeit verhindern helfen.

Patienten sollen sich an den Arzt wenden, wenn das Zählwerk „020“ anzeigt, um die Weiterversorgung sicher zu stellen. Das Zählwerk hört bei „000“ auf zu zählen, wenn alle Sprühstöße aufgebraucht sind. Dann ist das Dosier-Aerosol zu ersetzen.

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

Reinigung (ebenfalls in der Packungsbeilage ausgeführt):

Das Dosier-Aerosol sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe abziehen.
2. Der Wirkstoffbehälter darf nicht vom Mundrohr getrennt werden.
3. Wischen Sie das Mundstück und das Mundrohr innen und außen mit einem trockenen Tuch, Taschentuch oder Wattestäbchen ab.
4. Die Schutzkappe wieder richtig herum zurück auf das Mundrohr setzen. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

DER WIRKSTOFFBEHÄLTER DARF NICHT IN WASSER GELEGT WERDEN.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Viani Dosier-Aerosol soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Inhalationsgeräte für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Der Therapiebeginn mit Viani sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Viani können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Viani verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bron-

chodilatoren) oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle des Asthmas und die Patienten sollten erneut ärztlich untersucht werden.

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

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis von Viani stufenweise auf die niedrigste wirksame Dosis zu verringern. Während die Dosierung schrittweise erniedrigt wird, ist eine regelmäßige Überprüfung des Patienten wichtig.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Viani eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Viani soll wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Viani 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.

Viani kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Viani 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), und dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen 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 des Viani Dosier-Aerosols sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

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

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid

aufzutreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein 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 unteren Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren Information bezüglich systemischer Effekte von inhalativen Kortikoiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung einer Inhalierhilfe zusammen mit einem Dosier-Aerosol die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern. Die Umstellung von oral kortikoidpflichtigen Patienten auf die Inhalationsbehandlung und ihre anschließende Betreuung erfordern eine sorgfältige Überwachung, da sich die durch eine langfristige systemische Kortikoidtherapie eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion nur allmählich normalisiert. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion sollte geprüft werden, ob in

besonderen Stresssituationen (z. B. Exazerbation des Asthmas, Atemwegsinfektion, Operation) die Anwendung oraler Kortikoide notwendig ist.

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

In einer 3-jährigen Studie wurde bei Patienten mit COPD, die Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination mit dem Diskus/Accuhaler angewendet haben, vermehrt über Infektionen der unteren Atemwege berichtet (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index (< 25 kg/m²) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung (FEV₁ < 30 % des Normwertes), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten Patienten mit COPD aufmerksam hinsichtlich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie und anderer Infektionen der unteren Atemwege verfolgen, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen und einer Exazerbation häufig überschneidet. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit Viani überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viani Dosier-Aerosol wurde bei COPD-Patienten nicht bewiesen. Daher ist Viani Dosier-Aerosol nicht für die Behandlung von COPD-Patienten indiziert.

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 QT-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).

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.

Kinder und Jugendliche

Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1000 Mikrogramm pro Tag) inhalieren. Systemische Effekte können auftreten, besonders, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung sowie, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression bei Kindern und Jugendlichen ein. Es wird angeraten, das Kind oder den Jugendlichen an einen Pädiater mit zusätzlicher Facharztausbildung in der Pneumologie zu überweisen.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikoid stehen, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Kortikoids sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

β -Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder entgegen wirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven β -Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besonders Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

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

Fluticasonpropionat

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

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination



sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150 %. Dies reduzierte, im Vergleich mit Fluticasonpropionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol und cobicistathaltige Produkte, und moderaten CYP3A Inhibitoren, wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten in Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral/einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 7 Tage 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 QT-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol und 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 soll vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko kann sich möglicherweise mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Tetracyclin, Ritonavir) ergeben.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. In Tierstudien wurden jedoch keine Effekte von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität gezeigt.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Viani hin. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β₂-Rezeptoragonisten und Kortikoiden (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Viani bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass sowohl Salmeterol als auch Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten in die Milch von Rattenweibchen übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, entweder

abzustellen oder die Anwendung von Viani zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden muss.

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

Viani Dosier-Aerosol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Viani 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 darauf, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Häufigkeiten wurden aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten in der Placebo Gruppe wurde nicht berücksichtigt.

Siehe Tabelle

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum	Häufig
	Pneumonie	Häufig ^{1,3}
	Bronchitis	Häufig ^{1,3}
	Ösophageale Candidose	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Selten
	Atembeschwerden (Dyspnoe)	Gelegentlich
	Atembeschwerden (Bronchospasmus)	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, 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 psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig ¹ Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten ⁴ Nicht bekannt ⁴
Herzkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie). Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Irritation der Rachenschleimhaut Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmus	Sehr häufig ^{2, 3} Häufig Häufig Häufig ^{1, 3} Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig ^{1, 3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgien Myalgien	Häufig Häufig ^{1, 3} Häufig Häufig

¹ unter Placebo häufig berichtet² unter Placebo sehr häufig berichtet³ in einer COPD Studie über 3 Jahre berichtet⁴ siehe Abschnitt 4.4Erläuterung zu bestimmten Nebenwirkungen

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

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung aufgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirkende Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Viani Dosier-Aerosol sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticasonpropionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum und, selten, im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis im Mund- und Rachenraum kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Dosier-Aerosols der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis im Mund- und Rachenraum empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Viani Dosier-Aerosol sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Viani verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

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

die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung: Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticasonpropionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat: Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikoid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikoid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Viani enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

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

Klinische Wirksamkeit und SicherheitKlinische Prüfungen mit Viani bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Viani mit



Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle und **Vollständige Asthmakontrolle erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle	Gute Kontrolle	Vollständige Kontrolle
Keine ICS (kurzwirksame β_2 -Agonisten allein)	78 %	50 %	70 %	40 %
Niedrig dosierte 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.

dem inhalativen Kortikoid Fluticasonpropionat allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer **vollständigen Asthmakontrolle oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit Viani mehr Patienten Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

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

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

Siehe obenstehende Tabelle

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

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von min-

destens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Viani Diskus über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Viani Diskus für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1 %] versus 0; Palpitationen: 6 [3 %] versus 1 [$<$ 1 %]; Muskelkrämpfe: 6 [3 %] versus 1 [$<$ 1 %]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikoiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6 %] versus 16 [8 %]; Heiserkeit: 2 [2 %] versus 4 [2 %]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Viani bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Die Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US-Studie, die die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu der üblichen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen untersuchte. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede beim primären Endpunkt der kombinierten Anzahl von atemwegsbedingten Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Ereignissen gab, zeigte die Studie einen si-

gnifikanten Anstieg von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle bei 13.176 Patienten, die mit Salmeterol behandelt wurden im Vergleich zu 3 Todesfällen bei 13.179 Patienten unter Placebo). Die Studie wurde nicht entwickelt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu bewerten, und nur 47 % der Probanden berichteten von der Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu Studienbeginn.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP gegenüber FP allein bei Asthma

Zwei multizentrische 26-wöchige Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP im Vergleich zu FP allein zu vergleichen; die eine Studie mit erwachsenen und jugendlichen Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Studie bei Kindern im Alter von 4–11 Jahren (VESTRI-Studie). In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Studienteilnehmer mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhauseinweisungen oder Asthma-Exazerbationen im Vorjahr. Das primäre Ziel jeder Studie war zu bestimmen, ob der Zusatz von LABA zur ICS-Therapie (Salmeterol-FP) im Vergleich zur ICS-Therapie allein (FP) nicht unterlegen war im Hinblick auf das Risiko von schweren asthmabedingten Ereignissen (asthmabedingte Krankenhauseinweisungen, endotracheale Intubation und Tod). Ein sekundäres Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von ICS/LABA (Salmeterol-FP) der ICS-Therapie allein (FP) in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbationen überlegen ist (definiert als Verschlechterung von Asthma, mit zusätzlichem Bedarf an systemischen Kortikoiden für mindestens 3 Tage oder einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus oder in der Notaufnahme wegen Asthma, das zusätzlich mit systemischen Kortikoiden zu behandeln ist).

Insgesamt 11.679 und 6.208 Probanden wurden randomisiert und in den AUSTRI- und VESTRI-Studien entsprechend behandelt. Für den primären Endpunkt bezogen auf die Sicherheit wurde eine Nicht-Unterlegenheit in beiden Studien erreicht (siehe Tabelle auf Seite 7).

Kinder und Jugendliche

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

In einer randomisierten Studie bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren [n = 428] wurde Salmeterol/Fluticasonpropionat Diskus (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zweimal täglich) mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosier-Aerosol (25/50 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich) über eine 12-wöchige Behandlungsphase verglichen. Die adjustierten mittleren Veränderungen vom Ausgangswert des expiratorischen

Schwere asthmabedingte Ereignisse in den 26-wöchigen AUSTRI und VESTRI Studien

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP Allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP Allein (n = 3.101)
Kombinierter Endpunkt (asthmabedingte Krankenhaus- einweisung, endotracheale Intubation oder Todesfälle)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95 % KI)	1,029 (0,638 – 1,662) ^a		1,285 (0,726 – 2,272) ^b	
Todesfälle	0	0	0	0
Asthmabedingte Krankenhaus- einweisung	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

^a Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 % KI für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

^b Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 % KI für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zeigten beide Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation für Salmeterol-FP im Vergleich zu FP, jedoch nur AUSTRI erfüllte statistische Signifikanz:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP Allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP Allein (n = 3.101)
Anzahl der Patienten mit einer Asthma-Exazerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Spitzenflusses am Morgen waren über die Wochen 1 bis 12 37,7 l/min in der Diskus-Gruppe und 38,6 l/min in der Dosier-Aerosol-Gruppe. Verbesserungen hinsichtlich der Tage ohne Bedarfsmedikation und Symptome konnten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP Dosier-Aerosol (50/25 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) gegenüber FP allein (50 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) bei japanischen pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren) mit infantilem Bronchialasthma zu bewerten, wurde eine multizentrische, achtwöchige, doppelblinde Studie durchgeführt. 99 % (148/150) und 95 % (142/150) der Patienten, die randomisiert wurden und Salmeterol-FP beziehungsweise FP allein erhielten, schlossen die doppelt blinde Phase der Studie ab. Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Salmeterol-FP-Dosier-Aerosol (50/25 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) wurde in einem 16-wöchigen offenen, verlängerten Behandlungszeitraum untersucht. 93 % (268/288) beendeten die Verlängerungsperiode. Die Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt – die mittlere Veränderung des Asthmasymptom-Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert (Doppelblindphase) – nicht. Es wurde keine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten von Salmeterol-FP gegenüber FP gezeigt (95 % KI [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Im Sicherheitsprofil gab es keine offensichtlichen Unterschiede von Salmeterol-FP und FP allein (8-wöchige Doppelblindperiode); außerdem wurden bei der Anwendung von Salmeterol-FP in der 16-wöchigen Open-

Label Verlängerungsperiode keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Salmeterol-FP reichen jedoch nicht aus, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis bei Kindern unter 4 Jahren zu ermitteln.

Fluticasonpropionathaltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft

Eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich wurde durchgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen festzustellen und zwar nach Gabe von inhalativem FP allein und der Kombination Salmeterol-FP im ersten Trimester bezogen auf nicht-FP-haltige inhalative Kortikoide. In diese Studie wurde kein Placebo-Vergleichspräparat eingeschlossen.

In der Asthma-Kohorte von 5362 Schwangerschaften unter ICS-Behandlung im ersten Schwangerschaftstrimester wurden 131 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert; 1612 (30 %) Schwangere waren mit FP oder Salmeterol-FP behandelt worden, von denen 42 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert wurden. Die angepasste Odds Ratio für schwere angeborene Fehlbildungen, die nach einem Jahr diagnostiziert wurden, war 1,1 (95 % KI: 0,5 – 2,3) für FP-exponierte vs. nicht-FP-, ICS-exponierte Schwangere mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95 % KI: 0,7 – 2,0) für Schwangere mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimester mit FP al-

lein gegenüber Salmeterol-FP identifiziert. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen über den gesamten Schweregrad von Asthma reichte von 2,0 bis 2,9 bezogen auf 100 FP-exponierte Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer Studie von 15.840 Schwangerschaften ohne Asthma-Therapien in der General Practice Research Database (2,8 Ereignisse schwerer angeborener Fehlbildungen pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab. Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol:

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

Fluticasonpropionat:

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticasonpropionat bei Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden.

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

Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (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 %.

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

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % wird in Form von Metaboliten im Urin aus-

geschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma wurde die Wirkung einer 21-tägigen Behandlung mit Viani mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg (2-mal täglich 2 Sprühstöße mit oder ohne Inhalierhilfe) oder mit Viani mite Diskus 50 µg/100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation) ausgewertet. Die systemische Verfügbarkeit von Fluticasonpropionat war für das Viani mite Dosier-Aerosol, in der Anwendung zusammen mit der Inhalierhilfe (107 pg h/ml [95 % KI: 45,7; 252,2]), vergleichbar mit Viani Diskus (138 pg h/ml [95 % KI: 69,3; 273,2]), aber geringer für Viani mite Dosier-Aerosol (24 pg h/ml [95 % KI: 9,6; 60,2]). Die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol war für das Viani mite Dosier-Aerosol, Viani mite Dosier-Aerosol mit Inhalierhilfe und für Viani mite Diskus vergleichbar (126 pg h/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg h/ml [95 % KI: 54, 200] und 110 pg h/ml [95 % KI: 55, 219]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die bekanntlich mit Glukokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer großen Anzahl von Tierspezies, die über Zeiträume von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxischen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Treibmittel: Norfluran (HFA 134a).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Der Behälter enthält eine Druckgasinhalation. Vor Temperaturen über 50°C und direkter Sonnenbestrahlung schützen. Den Behälter nicht durchstechen, durchbohren oder verbrennen, auch wenn er scheinbar leer ist.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältern kann die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel abnehmen, wenn der Behälter kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Suspension ist in einem innen lackierten 8 ml Aluminium-Druckbehälter enthalten, der mit einem Dosierventil versiegelt ist. Die Wirkstoffbehälter werden in lilafarbene Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer Schutzkappe versehen sind. Der Behälter ist mit einem Zählwerk versehen, das die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße des Arzneimittels anzeigt. Die Zahl erscheint in einem Fenster an der Rückseite des Kunststoff-Mundrohres. Ein Druckbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.

Die Dosier-Aerosole sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten:

1 × 1 Dosier-Aerosol mit mindestens 120 Sprühstößen

oder

2 × 1 Dosier-Aerosol mit mindestens 120 Sprühstößen

oder

3 × 1 Dosier-Aerosol mit mindestens 120 Sprühstößen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Viani mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg Druckgasinhalation, Suspension
Zul.-Nr.: 50681.00.00

Viani Dosier-Aerosol 25 µg/125 µg Druckgasinhalation, Suspension
Zul.-Nr.: 50681.01.00

Viani forte Dosier-Aerosol 25 µg/250 µg Druckgasinhalation, Suspension
Zul.-Nr.: 50681.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.03.2001/21.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

A1A_VF176

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt