



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Rolenium** 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

**Rolenium** 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Rolenium 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation**

Jede Einzeldosis Rolonium enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 24,677 mg Lactose-Monohydrat.

**Rolenium 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation**

Jede Einzeldosis Rolonium enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterol-xinafoat) und 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 24,427 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.  
Weißes Pulver

Rolenium enthält zwei Wirkstoffe, verpackt als Einzeldosis in den zwei Nüpfchen der Doppel-Blistersreifen, die im Inhalator Elpenhaler® aufbewahrt werden. Jede Einzeldosis ist in einem Doppel-Blistersreifen vordosiert.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Asthma

Rolenium wird als Standardbehandlung von Asthma angewendet, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (langwirkender  $\beta_2$ -Agonist und inhalative Kortikosteroide) angebracht ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend kontrolliert werden und die bei Bedarf kurzwirkende inhalative  $\beta_2$ -Agonisten anwenden

oder

- Patienten, die bereits sowohl mit inhalativen Kortikosteroiden als auch mit langwirkenden  $\beta_2$ -Agonisten ausreichend kontrolliert werden.

#### Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Rolenium wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV<sub>1</sub> < 60 % des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Art der Anwendung: zur Inhalation

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

Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, um eine optimale Konzentration von Rolonium zu erhalten und diese nur auf medizinischen Rat zu ändern. **Die Dosis sollte auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome aufrechterhalten wird, titriert werden. In den Fällen, in denen mit der niedrigsten zweimal täglich verabreichten Konzentration der Kombination eine Kontrolle der Symptome erreicht wird, kann im nächsten Schritt eine alleinige Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.** Alternativ können Patienten, die mit einem langwirkenden  $\beta_2$ -Agonisten behandelt werden müssen, auf eine einmal tägliche Dosis von Rolonium titriert werden, wenn es nach Meinung des verordnenden Arztes zur Kontrolle der Erkrankung angebracht scheint. Bei einer einmal täglichen Verabreichung sollte die Dosis abends verabreicht werden, wenn der Patient in der Anamnese nächtliche Symptome aufweist. Weist der Patient in der Anamnese überwiegend tagsüber Symptome auf, sollte die Dosis morgens verabreicht werden.

Patienten sollten Rolonium in der Konzentration erhalten, die eine dem Schweregrad der Erkrankung angemessene Dosis Fluticasonpropionat enthält. Benötigt ein Patient Dosierungen, die außerhalb der empfohlenen Dosis liegen, sollten geeignete Dosen von  $\beta_2$ -Agonisten und/oder Kortikosteroiden verschrieben werden.

### Empfohlene Dosis:

#### Asthma

Erwachsene:

Eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich

oder

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

Eine kurzzeitige Probebehandlung mit Rolonium kann bei Erwachsenen mit mittelschwerem persistierendem Asthma (definiert als: Patienten mit täglich auftretenden Symptomen, täglicher Anwendung eines Notfallmedikaments und mittelschwerer bis schwerer Einschränkung des Atemflusses), für die eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als initiale Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. Bei diesen Fällen wird eine Inhalation von 50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat zweimal täglich als Anfangsdosis empfohlen. Sobald die Kontrolle des Asthmas erreicht wurde, sollte die Behandlung überprüft und eine stufenweise Reduzierung der Therapie auf eine alleinige Behandlung

mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Während der stufenweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten erforderlich.

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

### COPD

Erwachsene:

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

### Besondere Patientengruppen

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

### Kinder und Jugendliche

Rolenium darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Verschlechterung der Erkrankung

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

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

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

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren) oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle und die

Patienten sollten erneut ärztlich untersucht werden.

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

Sobald die Asthmasymptome unter Kontrolle gebracht wurden, kann eine Reduzierung der Dosis von Rolenum in Betracht gezogen werden. Während der schrittweisen Reduzierung der Behandlung ist eine regelmäßige Untersuchung des Patienten erforderlich. Die niedrigste wirksame Dosis von Rolenum sollte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Rolenum verschlechtern.

Die Behandlung mit Rolenum sollte bei Patienten mit Asthma nicht aufgrund des Risikos einer Exazerbation abrupt abgebrochen werden. Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes heruntertitriert werden. Bei Patienten mit COPD kann ein Abbruch der Therapie mit einer symptomatischen Dekompensation einhergehen und sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Wie alle kortikosteroidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Rolenum 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.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

Hyperglykämie

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

Paradoxe Bronchospasmus

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

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

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer  $\beta_2$ -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Sonstige Bestandteile

Rolenum enthält Lactose. Diese Lactosemenge verursacht in der Regel bei Personen mit Lactoseunverträglichkeit keine Probleme. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Systemische Kortikoidwirkungen

Systemische Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere, wenn hohe Dosen über einen langen Zeitraum verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden. Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen zählen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, abnehmende Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder aggressives Verhalten (insbesondere bei Kindern). **Des-halb ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht wird und die Dosis inhalativer Kortikosteroide auf die niedrigste Dosismenge gesenkt wird, mit der eine wirksame Asthmakontrolle erreicht wird.**

Werden hohe Dosen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann dies bei Patienten zu einer adrenalen Suppression und einer akuten Nebennierenrindensuppression führen. In sehr seltenen Fällen wurde bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm Fluticasonpropionat von einer adrenalen Suppression und Nebennierenkrise berichtet. Zu den Faktoren, die eine akute Nebennierenkrise begünstigen können, zählen Traumata, Operationen, Infektionen oder eine abrupte Reduzierung der Dosismenge. Die auftretenden Symptome sind normalerweise nicht eindeutig. Dazu zählen Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, eine Bewusstseins-eintrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. In Stressphasen oder vor geplanten Operationen sollte eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Der Nutzen einer Therapie mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden senken. Jedoch kann bei Patienten, deren Therapie von oralen Steroiden auf Fluticasonpropionat umgestellt wird, das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve über einen beträchtlichen Zeitraum bestehen bleiben. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Nebennierenrindenfunktion regelmäßig untersucht werden. Auch

bei Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen Kortikosteroide als Notfallmedikament benötigten, kann ein Risiko bestehen. Die Möglichkeit einer zurückbleibenden Funktionsstörung sollte in Notfällen und in elektiven Situationen, die vermutlich Stress verursachen können, stets berücksichtigt sowie eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden. Je nach Ausmaß der Nebennierenfunktionsstörung muss vor elektiven Maßnahmen der Rat eines Facharztes eingeholt werden.

Ritonavir kann die Fluticasonpropionatkonzentration im Plasma erheblich steigern. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten übersteigt die Risiken systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Auch bei der Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, einschließlich Cobicistat enthaltender Produkte, besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Pneumonie bei COPD-Patienten

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

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

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

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

Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von systemischem Ketoconazol wird die systemische Salmeterolexposition signifikant erhöht. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz systemischer Nebenwirkungen führen (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls und Palpitationen). Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Hemmern sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das potenziell erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörungen

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

Rolenium ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angegeben.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

$\beta$ -adrenerge Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder ihr entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht-selektiven als auch selektiven  $\beta$ -Blockern sollte vermieden werden, solange es keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer  $\beta_2$ -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung anderer  $\beta$ -adrenerger Arzneimittel kann potentiell additiv wirken.

#### Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen wird nach einer inhalierten Dosis Fluticasonpropionat, aufgrund eines hohen First-Pass-Effekts und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom CYP3A4 in Darm und Leber, eine geringe Konzentration im Plasma erreicht. Aufgrund dessen sind klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Im Rahmen einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden zu intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhöhte Ritonavir 100 mg b.i.d. (ein hochwirksamer Cytochrom CYP3A4-Hemmer) die Konzentrationen von Fluticasonpropionat im Plasma um mehrere hundert Mal. Dies führte zu einer deutlich reduzierten Kortisolkonzentration im Serum. Zu Wechselwirkungen mit inhalativ verabreichtem Fluticasonpropionat liegen keine Daten vor, jedoch wird ein deutlicher Anstieg der Konzentration von Fluticasonpropionat im Plasma erwartet. Fälle von Cushing-Syndrom und adrener Suppression wurden berichtet. Eine Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Glukokortikoiden.

In einer kleinen Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte der etwas weniger wirksame CYP3A-Hemmer Ketoconazol die Exposition von Fluticasonpropionat nach einer einzigen Inhalation um 150 %. Dies führte verglichen mit einer alleinigen Gabe von Fluticasonpropionat zu einer stärker reduzierten Kortisolkonzentration im Plasma. Bei einer Kombinationstherapie mit anderen potenten CYP3A-Hemmern, wie Itraconazol und

Cobicistat enthaltenden Produkten und moderaten CYP3A-Hemmern, wie Erythromycin, wird ebenfalls eine erhöhte systemische Exposition von Fluticasonpropionat und ein Risiko systemischer Nebenwirkungen erwartet. Kombinationen sollten vermieden werden, außer der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

#### Salmeterol

##### Potente CYP3A4-Hemmer

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

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

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

##### Moderate CYP 3A4-Hemmer

Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg, oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm, inhalativ, zweimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Tagen eine leicht, aber statistisch nicht signifikant erhöhte Salmeterolexposition (1,4-fache  $C_{max}$  und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Fertilität

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

##### Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität

nach der Anwendung von  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat/Metabolite beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

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

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

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

Die Salmeterol/Fluticasonpropionat Kombination hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Da Rolenium sowohl Salmeterol als auch Fluticasonpropionat enthält, treten möglicherweise die bei jedem der Wirkstoffe zu erwartende Art und der zu erwartende Schweregrad von Nebenwirkungen auf. Es gibt keine Hinweise auf weitere Nebenwirkungen, die aus einer gleichzeitigen Verabreichung beider Wirkstoffe resultieren.

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pharmakologische Nebenwirkungen einer Behandlung mit  $\beta_2$ -Agonisten wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen wurden berichtet, scheinen jedoch vorübergehend zu sein und bei regelmäßiger Behandlung zurückzugehen.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose des Mund- und Rachenraums Pneumonie (bei COPD-Patienten) Bronchitis Ösophageale Candidose	Häufig Häufig <sup>1,3,5</sup> Häufig <sup>1,3</sup> Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Symptomen: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut Angioödeme (hauptsächlich des Gesichts und des Mund- und Rachenraums) Respiratorische Symptome (Dyspnoe) Respiratorische Symptome (Bronchospasmen) Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock	Gelegentlich Selten  Gelegentlich Selten Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochenmineraldichte	Selten <sup>4</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig <sup>3</sup> Gelegentlich <sup>4</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Angustzustände Schlafstörungen Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten  Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig <sup>1</sup> Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten <sup>4</sup> Nicht bekannt <sup>4</sup>
Herzkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen) Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten  Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis Halsbeschwerden Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmen	Sehr häufig <sup>2,3</sup> Häufig Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Selten <sup>4</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kontusionen	Häufig <sup>1,3</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgie Myalgie	Häufig Häufig <sup>1,3</sup> Häufig Häufig

<sup>1</sup> Häufig bei Placebo berichtet

<sup>2</sup> Sehr häufig bei Placebo berichtet

<sup>3</sup> In einer Studie zu COPD über einen Zeitraum von 3 Jahren berichtet

<sup>4</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>5</sup> Siehe Abschnitt 5.1

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

Aufgrund des Wirkstoffs Fluticasonpropionat können bei einigen Patienten Heiserkeit

und Candidose (Soor) des Mund- und Rachenraums und, selten, im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl der Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidose im Mund- und Rachenraum kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Symptomatische Candidose im Mund- und Rachenraum kann mit einem topischen Antimykotikum behandelt werden, währenddessen die Behandlung mit Rolonium fortgesetzt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4) ein. 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 Studien liegen keine Daten zur Überdosierung mit Rolonium vor. Jedoch sind im Folgenden Daten zur Überdosierung mit den einzelnen Wirkstoffen aufgeführt:

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

**Im Akutfall:**

Eine akute Inhalation von Fluticasonpropionat-Dosen, die die empfohlenen Dosen übersteigen, kann zu einer vorübergehenden adrenalen Suppression führen. Dabei muss keine Notfallmaßnahme eingeleitet werden, da die Nebennierenfunktion innerhalb einiger Tage wiederhergestellt ist, wie mit Messungen der Kortisolkonzentration im Plasma bestätigt werden kann.

**Chronische Überdosierung mit inhalativem Fluticasonpropionat:**

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

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



**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

**Salmeterol:**

Salmeterol ist ein selektiv langwirksamer (12 Stunden)  $\beta_2$ -Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des  $\beta_2$ -Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt, mit mindestens 12 Stunden, eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

**Fluticasonpropionat:**

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit Asthma

In einer zwölfmonatigen Studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) mit 3.416 Patienten im Erwachsenen- und Jugendalter mit persistierendem Asthma wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat verglichen mit einer alleinigen Therapie mit dem inhalativen Kortikosteroid Fluticasonpropionat untersucht, um zu beurteilen, ob die Ziele der Asthmabehandlung erreicht werden können. Die Dosis wurde stufenweise alle 12 Wochen erhöht bis eine \*\*vollständige Kontrolle oder die höchste Dosismenge 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 ICS behandelt wurden, und dass diese Kontrolle mit einer niedrigeren Dosis des Kortikosteroids erreicht wurde.

\*Gut kontrolliertes Asthma wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat schneller erreicht als nur mit ICS. Die Behandlungsdauer zum Erreichen einer ersten individuell gut kontrollierten Woche betrug bei 50 % der Studienteilnehmer 16 Tage in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe, verglichen mit 37 Tagen in der ICS-Gruppe. In der Untergruppe mit steroid-naiven Asthmatikern betrug die Behandlungsdauer zum Erreichen einer individuell gut kontrollierten Woche 16 Tage unter Salmeterol/Fluticasonpropionat-Behandlung, verglichen mit 23 Tagen nach einer Behandlung mit ICS.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2 Gesamtergebnisse der Studie:

Behandlung vor der Studie	Salmeterol/ Fluticasonpropionat		Fluticasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Kein ICS (Monotherapie mit SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Geringe Dosis ICS ( $\leq$ 500 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Mittlere Dosis ICS ( $>$ 500 bis 1000 Mikrogramm BDP oder vergleichbare Dosis/Tag)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Gepoolte Ergebnisse über die 3 Behandlungstufen</b>	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  $\beta_2$ -Agonisten (SABA) an nicht mehr als 2 Tagen und nicht mehr als 4-mal/Woche, nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

\*\* Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten (SABA), nicht weniger als 80 % des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm, b.i.d. bei Patienten mit mittelschwerem, persistierendem Asthma, bei denen eine schnelle Asthmakontrolle notwendig ist, als initiale Erhaltungstherapie angesehen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppen, an der 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von  $\geq$  18 Jahren teilnahmen, wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Inhalationen Salmeterol/Fluticasonpropionat zweimal täglich (Doppeldosis) über einen Zeitraum von zwei Wochen bewertet. Die Studie zeigte, dass eine Verdoppelung der Inhalationen jeder Konzentration Salmeterol/Fluticasonpropionat über einen Zeitraum von 14 Tagen verglichen mit einer Inhalation zweimal täglich zu einer leicht erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit  $\beta$ -Agonisten (Tremor: 1 Patient [1 %] vs. 0, Palpitationen: 6 [3 %] vs. 1 [ $<$  1 %], Muskelkrämpfe: 6 [3 %] vs. 1 [ $<$  1 %]) und einer ähnlichen Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit inhalativen Kortikosteroiden (z. B. orale Candidose: 6 [6 %] vs. 16 [8 %], Heiserkeit: 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) führte.

Die leicht erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit  $\beta$ -Agonisten sollte berücksichtigt werden, wenn der Arzt eine Verdoppelung der Dosis Salmeterol/Fluticasonpropionat bei erwachsenen Patienten, bei denen eine zusätzliche kurzzeitige Therapie (bis zu 14 Tagen) mit inhalativen Kortikosteroiden erforderlich ist, in Betracht zieht.

Klinische Studien mit Salmeterol/Fluticasonpropionat bei Patienten mit COPD

Bei TORCH handelte es sich um eine 3-jährige Studie zur Beurteilung der Wirkung einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm, b.i.d.,

Salmeterol 50 Mikrogramm, b.i.d., Fluticasonpropionat (FP) 500 Mikrogramm, b.i.d. oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD mit einer FEV<sub>1</sub>  $<$  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 Therapie mit Ausnahme anderer inhalativer Kortikosteroide, langwirkender 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. Als primärer Endpunkt wurde die Reduzierung der Gesamtmortalität nach 3 Jahren bei einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat verglichen mit Placebo festgelegt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Verglichen mit Placebo lag bei Patienten, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat über einen Zeitraum von 3 Jahren behandelt wurden, tendenziell eine verbesserte Überlebenszeit vor. Die statistische Signifikanz von  $p \leq 0,05$  konnte jedoch nicht erreicht werden.

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

Der durchschnittliche Anteil mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr war in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe verglichen mit einer Therapie mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (mittlere Häufigkeit in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe 0,85 verglichen mit 0,97 in der Salmeterol-, 0,93 in der FP- und 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies entspricht einer

Tabelle 3

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Anzahl der Todesfälle (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard-Rate vs. Placebo (CI)	entfällt	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-Wert		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Hazard-Rate Salmeterol/FP 50/500 vs. Bestandteile (CI)	entfällt	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	entfällt
p-Wert		0,481	0,007	

<sup>1</sup> Nicht signifikanter p-Wert nach Anpassung für 2 Zwischenanalysen zum Vergleich der primären Wirksamkeit gemäß einer anhand des Raucherstatus stratifizierten Logrank-Analyse

Reduzierung der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen von 25 % (95 % CI: 19 % bis 31 %;  $p < 0,001$ ) verglichen mit Placebo, 12 % verglichen mit Salmeterol (95 % CI: 5 % bis 19 %;  $p = 0,002$ ) und 9 % verglichen mit FP (95 % CI: 1 % bis 16 %;  $p < 0,024$ ). Im Vergleich zu Placebo reduzierten Salmeterol und FP signifikant die Exazerbationsrate um 15 % (95 % CI: 7 % bis 22 %;  $p < 0,001$ ) bzw. 18 % (95 % CI: 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 dem Verum verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung innerhalb von 3 Jahren betrug bei Salmeterol/Fluticasonpropionat verglichen mit Placebo -3,1 Einheiten (95 % CI: -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 gilt als klinisch relevant.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer als unerwünschtes Ereignis berichteten Pneumonie lag bei 12,3 % für Placebo, 13,3 % für Salmeterol, 18,3 % für FP und 19,6 % für Salmeterol/Fluticasonpropionat (Hazard-Rate von Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 bis 2,01,  $p < 0,001$ ). Es gab keine erhöhte Mortalität aufgrund einer Pneumonie. Während der Behandlung betrug die Anzahl der hauptsächlich von einer Pneumonie verursachten Todesfälle 7 in der Placebo-, 9 in der Salmeterol-, 13 in der FP- und 8 in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe. Es gab keine signifikante Differenz in der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1 % Placebo, 5,1 % Salmeterol, 5,4 % FP und 6,3 % Salmeterol/Fluticasonpropionat; Hazard-Rate für Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 bis 1,72,  $p = 0,248$ ).

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

Die Studien SCO40043 und SCO100250 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien mit identischem Design zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm zweimal täglich (diese Dosierung ist für die Behandlung der COPD in der EU nicht zugelassen) oder der Anwendung von Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich hinsichtlich der jährlichen Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-Wert von weniger als 50 % des Sollwertes und anamnestisch bekannten Exazerbationen. Mittelschwere/schwere Exazerbationen wurden definiert als sich verschlechternde Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder Klinikeinweisungen erforderlich machten.

Die Studien starteten mit einer vierwöchigen Run-in Phase, in der alle Patienten open-label Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm erhielten, um die COPD-Pharmakotherapie zu standardisieren und die Erkrankung vor Randomisierung auf eine verblindete Studienmedikation (Anwendung über 52 Wochen) zu stabilisieren. Die Patienten wurden im 1:1-Modus auf Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm (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 Bronchodilatoren ( $\beta_2$ -Agonisten und Anticholinergika), von Kombinationsprodukten mit Ipratropium/Salbutamol, oralen  $\beta_2$ -Agonisten und Theophyllin-Präparaten nicht erlaubt. Orale Kortikosteroide und Antibiotika waren für die akute Behandlung von COPD-Exazerbationen unter Beachtung der speziellen Richtlinien zur Anwendung erlaubt. Salbutamol setzten die Patienten in den Studien als Bedarfsmedikation ein.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm zu einer deutlich geringeren jährlichen Rate von mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Salmeterol führte

(SCO40043: 1,06 bzw. 1,53/Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 bzw. 1,59/Patient pro Jahr, relatives Risiko von 0,70, 95 % CI: 0,58 bis 0,83,  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsparameter (Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation, die jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikoiden erforderte, und die morgendliche präbronchodilatatorische FEV<sub>1</sub>) fielen deutlich zu Gunsten der Behandlung mit zweimal täglich Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm gegenüber Salmeterol aus. Die Nebenwirkungsprofile waren annähernd vergleichbar mit Ausnahme einer höheren Inzidenz von Pneumonien und bekannten lokalen Nebenwirkungen (Candidose und Heiserkeit) bei der Gruppe, die mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm zweimal täglich behandelt wurde, im Vergleich mit der, die nur Salmeterol anwendete. Über Ereignisse, die mit einer Pneumonie in Zusammenhang standen, wurde für 55 (7 %) Patienten in der Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm Gruppe mit zweimal täglicher Behandlung im Vergleich zu 25 (3 %) in der Salmeterol-Gruppe berichtet. Die erhöhte Inzidenz von berichteten Pneumonien bei Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm zweimal täglich erreichte eine ähnliche Größenordnung wie die Pneumonie-Inzidenz in Folge der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm zweimal täglich in der TORCH-Studie.

**Asthma**

Die SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Das Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige US Studie, welche die Sicherheit von Salmeterol im Vergleich zu Placebo – zusätzlich zur üblichen Asthmatherapie – bei erwachsenen und jugendlichen Personen evaluierte. Obwohl beim primären Endpunkt die zusammengefasste Anzahl an atemwegsbezogenen Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Erfahrungen keine signifikanten Unterschiede ergab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg der atemwegsbezogenen Todesfälle bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle von 13.176 mit Salmeterol behandelten Patienten im Vergleich zu 3 Todesfällen von 13.179 Patienten auf Placebo). Die Studie war nicht dafür konzipiert, den Einfluss der Verwendung von gleichzeitig inhalierten Kortikosteroiden zu evaluieren, und nur 47 % der Probanden berichteten über die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden zu Beginn der Studie.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP verglichen mit FP allein bei Asthma bronchiale

Es wurden zwei multizentrische Studien über 26 Wochen durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/FP versus FP alleine zu vergleichen, eine Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen (AUSTRI Studie), die andere bei Kindern im



Alter von 4 – 11 Jahren (VESTRI Studie). In beiden Studien hatten die aufgenommenen Patienten mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einem daraus resultierenden Krankenhausaufenthalt oder Asthma-Exazerbation im letzten Jahr. Das primäre Ziel der beiden Studien war zu untersuchen, ob die Zugabe von langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten (LABA) zur ICS Therapie (Salmeterol/FP) der ICS Therapie (nur FP) alleine im Vergleich unterlegen war in Bezug auf das Risiko von ernsthaften Asthma-bedingten Vorfällen (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, Tod). Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studien war zu evaluieren, ob ICS/LABA (Salmeterol/FP) der alleinigen ICS Therapie (FP) überlegen war in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbation (definiert als Verschlechterung von Asthma, die den Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage nötig macht, oder ein Krankenhausaufenthalt bzw. das Aufsuchen einer Notfallambulanz wegen Asthma, wobei systemische Kortikosteroide benötigt wurden).

In Summe wurden 11.679 bzw. 6.208 Patienten randomisiert und erhielten eine Therapie im Rahmen der AUSTRI bzw. VESTRI Studie. Bezüglich dem primären Sicherheitsendpunkt wurde bei beiden Studien keine Unterlegenheit beobachtet (siehe Tabelle 4).

Bezüglich des sekundären Wirksamkeitsendpunktes wurde in beiden Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation bei Salmeterol/FP verglichen mit FP alleine beobachtet, statistische Signifikanz wurde jedoch nur in der AUSTRI Studie erreicht.

Siehe Tabelle 5

Fluticasonpropionat-haltige Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

Es wurde eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der elektronische Patientenakten aus Großbritannien herangezogen wurden, um das Risiko von MCMs nach Exposition von inhaliertem FP alleine als auch Salmeterol/FP im Vergleich zu nicht FP-haltigen ICS im ersten Trimester zu evaluieren. Es wurde kein Placebo als Vergleich in der Studie angewendet.

In der Asthmagruppe mit 5.362 ICS Expositionen im ersten Trimester der Schwangerschaft wurden 131 MCMs gefunden; bei 1.612 (30%) FP oder Salmeterol/FP exponierten wurden 42 MCMs diagnostiziert. Die adjustierte Odds Ratio für MCMs, die nach 1 Jahr diagnostiziert wurde, war 1,1 (95% KI: 0,5–2,3) für FP exponierte versus nicht-FP ICS exponierte Frauen mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95% KI: 0,7–2,0) für Frauen mit fortgeschrittenem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für MCMs nach Exposition von FP vs. Salmeterol/FP im ersten Trimester beobachtet. Das absolute Risiko von MCM quer durch alle Asthma-Schweregrade reichte von 2,0 bis 2,9 pro 100 FP-exponierten Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit Ergebnissen einer Studie aus der General Practice Research Database mit 15.840 Schwangerschaften, die unabhängig

Tabelle 4: Schwerwiegende Asthma-bedingte Vorfälle in der 26-wöchigen AUSTRI bzw. VESTRI Studie

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n = 5.834)	FP alleine (n = 5.845)	Salmeterol/FP (n = 3.107)	FP alleine (n = 3.101)
Zusammengefasster Endpunkt (Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt, endotracheale Intubation, oder Tod)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol/FP vs. FP Hazard Ratio (95% KI)	1,029 (0,638–1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726–2,272) <sup>b</sup>	
Tod	0	0	0	0
Asthma-bedingter Krankenhausaufenthalt	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

<sup>a</sup> Wenn der resultierende obere 95% KI-Wert für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

<sup>b</sup> Wenn der resultierende obere 95% KI-Wert für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen.

Tabelle 5

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

von Asthma therapiert wurden (2,8 MCM Fälle pro 100 Schwangerschaften).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Salmeterol:

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, weshalb die Plasmakonzentration keine Hinweise auf die therapeutische Wirkung gibt. Außerdem sind über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutisch wirksamer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 Pikogramm/ml oder weniger) erreicht werden, die technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticasonpropionat:

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

Die systemische Resorption findet hauptsächlich über die Lungen statt und ist anfangs schnell und dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann verschluckt werden, trägt jedoch aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des präsystemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale

Bioverfügbarkeit von weniger als 1% zur Folge hat. Die systemische Exposition steigt mit Erhöhung der inhalierten Dosis linear an.

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

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

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

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus

tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofetale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosen, die bekanntermaßen mit Glukokortikoid-induzierten Fehlbildungen verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Hinterhauptbeins festgestellt. Weder Salmeterol noch Fluticasonpropionat haben ein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rolenium enthält zwei Arzneimittel, verpackt als Einzeldosis in den zwei Nöpfchen der Doppel-Blistertreifen (Alu-Alu-Folie), die im Inhalator Elpenhaler® aufbewahrt werden.

Die Folie schützt das Pulver zur Inhalation vor den Einflüssen der Umgebung.

Jede Einzeldosis ist in einem Doppel-Blistertreifen vordosiert.

Die Inhalatoren sind in einem Umkarton verpackt.

Eine Packung mit 30 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 30 Doppel-Blistertreifen.

Eine Packung mit 30 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 30 Doppel-Blistertreifen (Klinikpackung).

Eine Packung mit 60 Einzeldosen enthält einen Inhalator Elpenhaler® mit 60 Doppel-Blistertreifen.

Eine Packung mit 180 Einzeldosen enthält drei Inhalatoren Elpenhaler® mit je 60 Doppel-Blistertreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Arzt oder Apotheker zeigt dem Patienten, wie der Inhalator richtig angewendet wird.

#### ANWEISUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH UND HANDHABUNG DES ELPENHALER®

Die folgenden Anweisungen für den Patienten erläutern die richtige Inhalation der beiden Arzneimittel, die in zwei Nöpfchen

eines Blistertreifen verpackt sind und im **Elpenhaler®** aufbewahrt werden.

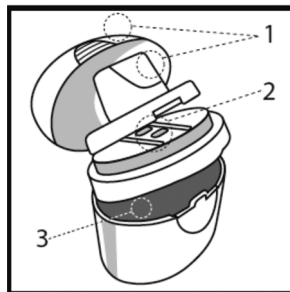
#### Beschreibung

Der Elpenhaler® ist ein Inhalator mit dem zwei Arzneimittel in Pulverform gleichzeitig inhaliert werden. Die beiden Arzneimittel bilden zusammen ein Kombinationspräparat. Jedes Arzneimittel ist getrennt vom anderen in einem der zwei Nöpfchen des speziell gestalteten Doppel-Blistertreifens verpackt. Der Doppel-Blistertreifen enthält eine Dosis des Kombinationspräparats.

Der Elpenhaler® besteht aus 3 Teilen:

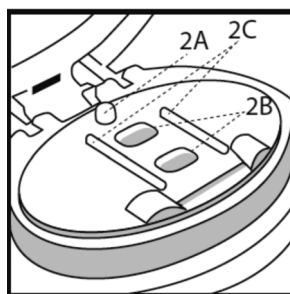
- Dem Mundstück und dessen Kappe (1).
- Der Arzneimittelauflagefläche (2) zur Platzierung des Doppel-Blistertreifens.
- Dem Aufbewahrungsfach (3) zur Unterbringung der Doppel-Blistertreifen.

Die drei Teile sind miteinander verbunden und können einzeln geöffnet werden.



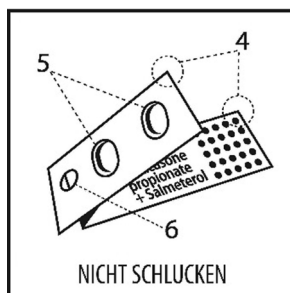
Auf der Arzneimittelauflagefläche befinden sich:

- Ein Befestigungspunkt (2A) zur Befestigung des Doppel-Blistertreifens.
- Zwei Vertiefungen (2B) zur Aufnahme der zwei Nöpfchen des Blistertreifens.
- Zwei Führungsstege (2C) zur sicheren Positionierung des Doppel-Blistertreifens auf der Arzneimittelauflagefläche.



Ein Doppel-Blistertreifen besteht aus:

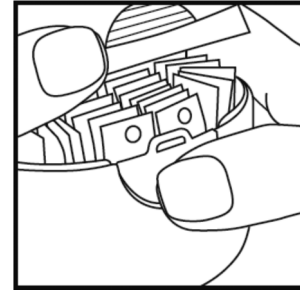
- Zwei Folien aus Aluminium (4).
- Zwei Nöpfchen (5), in einem befindet sich Salmeterol und im anderen Fluticasonpropionat.
- Einem Loch (6).



## Anwendung des Elpenhalers®

### A. Vorbereitung des Geräts

Das Aufbewahrungsfach durch Drücken wie auf der Abbildung öffnen, einen Blistertreifen entnehmen und das Aufbewahrungsfach wieder schließen.

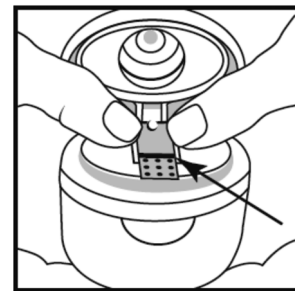


Kappe durch leichten Druck auf den geriffelten Bereich vollständig vom Mundstück entfernen.

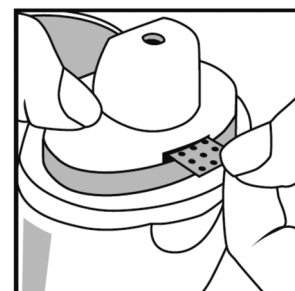
Mundstück entsperren und nach hinten klappen, um die Arzneimittelauflagefläche freizulegen.

Den Doppel-Blistertreifen mit der glänzenden Seite nach oben halten, sodass die blaue Linie sichtbar ist, wie durch den Pfeil in der Abbildung gezeigt. Die bedruckte Seite des Blistertreifens muss nach unten zeigen.

Das Loch des Blistertreifens auf den Befestigungspunkt der Arzneimittelauflagefläche legen. Leicht auf den Blistertreifen drücken, um sicherzugehen, dass der Blistertreifen am Befestigungspunkt befestigt ist. Die zwei Nöpfchen des Blistertreifens passen nun in die dazu vorgesehenen Vertiefungen in der Arzneimittelauflagefläche und die Führungsstege stellen sicher, dass der Blistertreifen richtig positioniert ist.



Das Mundstück schließen und das überstehende, geprägte Ende des Blistertreifens in waagerechter Richtung herausziehen. Die Dosis kann nun inhaliert werden.





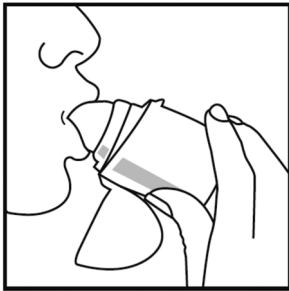
**B. Inhalation der Dosis**

Den Inhalator vom Mund entfernt halten. Vollständig ausatmen und darauf achten, nicht in das Mundstück des Inhalators auszuatmen. Den Elpenhaler® zum Mund führen und die Lippen fest um das Mundstück schließen.

Langsam und tief durch den Mund (und nicht durch die Nase) einatmen, bis die Lunge gefüllt ist.

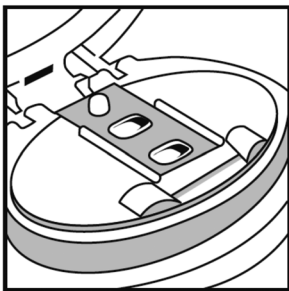
Den Atem etwa fünf Sekunden oder so lange, wie es angenehm ist, anhalten und gleichzeitig den Inhalator aus dem Mund nehmen.

Ausatmen und danach normal weiteratmen.



Das Mundstück öffnen. Das gesamte Pulver wurde inhaliert, sodass die zwei Nöpfchen des Blisterstreifens leer sind.

Den leeren Blisterstreifen entfernen und mit Schritt C fortfahren.



**C. Reinigen des Geräts**

Nach jedem Gebrauch das Mundstück und die Arzneimittelauflagefläche mit einem trockenen Tuch oder einem trockenen Papiertuch abwischen. Zum Reinigen des Geräts kein Wasser verwenden.

Das Mundstück und die Kappe schließen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.  
95, Marathonos Ave.  
19009 Pikermi, Attica  
Griechenland

**Mitvertrieb:**

ELPEN Pharma GmbH  
Bismarckstr. 63  
12169 Berlin  
Tel.: 030-797 40 40-0  
Fax: 030-797 40 40-17  
E-Mail: [info@elphen-pharma.de](mailto:info@elphen-pharma.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Rolenium 50 Mikrogramm/250 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation*  
81933.00.00

*Rolenium 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation*  
81934.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13.12.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.05.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

26/03/2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt