

## **Lang wirksame Beta-Mimetika – Long Acting Beta Agonists (LABAs) – erhöhtes Risiko einer Exazerbation der Asthmasymptome**

### **Basisinformation**

### **FACHINFORMATION**

- Lang wirksame Beta-Mimetika - Long Acting Beta Agonists (LABA) - sollen nicht als erste Behandlung für Asthma eingesetzt werden
- LABA sollen nur dann als zusätzliche Therapie eingesetzt werden, wenn mit inhalativen Cortikosteroide alleine keine ausreichende Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht werden kann
- Eine Therapie mit LABA soll nicht während einer Exazerbation von Asthma begonnen werden bzw. sollen LABA auch nicht bei Patienten eingesetzt werden, die an einer deutlichen Verschlechterung oder einer akuten Verschlimmerung von Asthma leiden
- Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, soll eine schrittweise Dosisreduktion der LABA in Erwägung gezogen werden; während der Zeit der Dosisreduktion ist eine regelmäßige ärztliche Untersuchung und Überwachung der Patienten wichtig
- Die niedrigste wirksame Dosis der LABA ist anzuwenden
- Während der Behandlung mit LABA können schwere asthma-bezogene Nebenwirkungen auftreten. In solchen Fällen sollen die Patienten dennoch angehalten werden, die Behandlung mit LABA fortzusetzen, aber sie sollen medizinischen Rat einholen, wenn die Asthma-Symptome unkontrollierbar bleiben oder sich während der Behandlung verschlimmern.

### **GEBRAUCHSINFORMATION**

Die Gebrauchsinformation (GI) soll den Patienten klar machen, dass sie immer ein inhalatives Cortikosteroid (ICS) gemeinsam mit ihrem lang wirksamen Beta-Mimetikum (LABA –Long Acting Beta Agonists) verwenden müssen und dass die Behandlung mit ICS nicht beendet werden darf, wenn die Therapie mit LABA begonnen wird. Die GI muss betonen, dass die Patienten medizinischen Rat einholen sollen, wenn das Asthma unkontrollierbar bleibt oder sich während der Behandlung mit LABA verschlechtert. Die GI soll erwähnen, dass der behandelnde Arzt es für angebracht halten könnte, die Dosis von LABA schrittweise zu verringern, sobald die Asthma-Symptome gut unter Kontrolle gebracht wurden.

## Text, der in die SmPC eingefügt werden soll

### 1.) Salmeterol und Formoterol Monoprodukte

Der folgende Text wurde zur Ergänzung in Abschnitt 4.4 der SmPC für Salmeterol und Formoterol Monoprodukte von der PhVWP beschlossen:

#### **Abschnitt 4.4**

*, Wenn mit inhalativen Corticosteroiden keine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome erreicht werden, kann <Produkt> als zusätzliche Therapie eingesetzt werden. Allerdings soll die Behandlung mit <Produkt> nicht begonnen werden, wenn die Patienten eine akute Asthma-Exacerbation haben, oder wenn sich ihr Asthma deutlich oder akut verschlechtert hat.*

*Schwere Asthma-bezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit <Produkt> auftreten. Die Patienten sollten in solchen Fällen angehalten werden, die Behandlung weiterzuführen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Beginn der Therapie mit <Produkt> verschlechtern.*

- Der folgende zusätzliche Satz soll unmittelbar vor jener Stelle in die SmPC eingefügt werden, die sich auf den gleichzeitigen Gebrauch von inhalativen Corticoiden und LABAs bezieht:

*„<Produkt> soll nicht (und ist auch nicht wirksam) als erste Asthmatherapie eingesetzt werden“*

- Der folgende zusätzliche Satz ist in die SmPC aufzunehmen, empfohlen wird, ihn nach jener Stelle einzufügen, die sich auf die Fortdauer der Symptome während einer LABA-Therapie bezieht:

*„Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, soll in Erwägung gezogen werden, die Dosis von <Produkt> schrittweise zu reduzieren. Wichtig ist die regelmäßige Überprüfung der Patienten während der Dosisreduktion. Es soll die niedrigste effektive Dosis verwendet werden.“*

## **2) Fixe Kombinationspräparate – Formoterol oder Salmeterol mit inhalativem Kortikosteroid**

### **Abschnitt 4.4**

- In den Fachinformationen dieser Präparate sind bereits Formulierungen vorhanden, die den oben angeführten entsprechen. Um Wiederholungen oder Verwirrungen betreffend den Gebrauch von Steroiden vorzubeugen, wurde die folgende Formulierung beschlossen:

*„Während einer Exazerbation des Asthma oder während einer deutlichen Verschlechterung bzw. einer akuten Verschlimmerung des Asthma soll nicht mit der Behandlung mit [Produkt] begonnen werden.“*

*Schwerwiegende asthma-bezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit [Produkt] auftreten. Die Patienten sollen in solchen Fällen angehalten werden, die Behandlung fortzusetzen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Symptome des Asthma unkontrolliert bleiben oder sich nach Beginn der Behandlung mit [Produkt] verschlimmern.“*

- [nach dem bereits existierenden Wording bezüglich Verschlechterung der Kontrolle mit dem Produkt einzufügen]

*„Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, ist eine schrittweise Reduktion der Dosierung von [Produkt] in Erwägung zu ziehen. Regelmäßige Kontrollen der Patienten während der Dosisreduktion sind wichtig. Die niedrigste wirksame Dosis von [Produkt] ist anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2)“*

### **Abschnitt 4.2. (nur für Seretide)**

- Eine Warnung zur regelmäßigen Kontrolle der Patienten während der Dosisreduktion ist in Abschnitt 4.2 der FI für Seretide aufzunehmen:

*„Sobald das Asthma unter Kontrolle gebracht wurde, soll das Behandlungsschema überprüft werden. Eine Umstellung der Behandlung der Patienten mit ausschließlich inhalativen Kortikosteroiden sollte in Betracht gezogen werden. Regelmäßige Kontrollen der Patienten während der Dosisreduktion sind wichtig.“*

### **Für Symbicort:**

- Die folgenden Formulierungen wurden beschlossen (sie gelten nicht für Seretide, das eine Indikation für die initiale Behandlung von Asthma in Studien hat):

*„Symbicort soll nicht als erstes Mittel zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden“*

## **3.) Salmeterol-haltige Produkte**

#### **Abschnitt 4.4**

- Der folgende Text wurde als Ergänzung des Abschnittes 4.4 beschlossen:

*„Daten einer großen klinischen Studie („Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART“) weisen darauf hin, dass Afro-Amerikanische Patienten unter Salmeterol-Therapie ein erhöhtes Risiko für schwere atemwegsbezogene Vorfälle oder Todesfälle im Vergleich zu Placebo haben (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetischen oder anderen Faktoren beruht. Patienten mit Schwarz-Afrikanischer oder Afro-karibischer Herkunft sollen deshalb angehalten werden, die Behandlung weiterzuführen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Therapie mit >Produkt< verschlechtern.“*

#### **Abschnitt 5.1**

- Der folgende Text wurde als Ergänzung im Abschnitt 5.1. beschlossen, um Details der Ergebnisse der SMART-Studie zu präsentieren.

*„Sicherheit*

*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)*

*SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppen-Studie über 28 Wochen in den USA, welche 13.176 Patienten in der Salmeterol-Gruppe (50µg zweimal täglich) und 13.179 Patienten in der Placebo-Gruppe (zusätzlich zur normalen Asthmathherapie des Patienten) umfasste. Die Patienten wurden eingeschlossen wenn sie ≥ 12 Jahre alt waren, an Asthma erkrankt waren und kürzlich Asthma Medikamente (außer LABA) verwendeten.*

*Zu Studienbeginn wurde der Gebrauch von ICS (Inhalative Corticosteroids) dokumentiert, war jedoch in der Studie nicht gefordert. Der primäre Endpunkt in der SAMRT Studie war die Kombination aus der Anzahl der Todesfälle aufgrund von Atemwegserkrankungen und lebensbedrohlichen Atemwegserkrankungen.“*

*Wesentliche Ergebnisse der SMART-Studie: primäre Endpunkte*

<i>Patientengruppe</i>	<i>Anzahl der Ereignisse (primärer Endpunkt) / Anzahl der Patienten</i>		<i>Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)</i>
	<i>Salmeterol</i>	<i>Placebo</i>	
<i>Alle Patienten</i>	<i>50/13176</i>	<i>36/13170</i>	<i>1.40 (0.91, 2.14)</i>
<i>Patienten unter Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>23/6127</i>	<i>19/6138</i>	<i>1.21 (0.66, 2.23)</i>
<i>Patienten ohne Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>27/7049</i>	<i>17/7041</i>	<i>1.60 (0.87, 2.93)</i>
<b><i>Afro-Amerikanische Patienten</i></b>	<b><i>20/2366</i></b>	<b><i>5/2319</i></b>	<b><i>4.10 (1.54, 10.90)</i></b>

*(die fett gedruckten Risiken sind signifikant auf dem 95% Niveau)*

*Wesentliche Ergebnisse der SMART-Studie unter Verwendung von inhalativen Steroiden zu Behandlungsbeginn: sekundäre Endpunkte*

	<i>Anzahl der Ereignisse (sekundärer Endpunkt) / Anzahl der Patienten</i>		<i>Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)</i>
	<i>Salmeterol</i>	<i>Placebo</i>	
<b><i>Atemwegs-assoziierte Todesfälle</i></b>			
<i>Patienten unter Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>10/6127</i>	<i>5/6138</i>	<i>2.01 (0.69, 5.86)</i>
<i>Patienten ohne Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>14/7049</i>	<i>6/7041</i>	<i>2.28 (0.88, 5.94)</i>
<b><i>Asthma-assoziierte Todesfälle oder lebensbedrohliche Ereignisse – Kombiniert</i></b>			
<i>Patienten unter Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>16/6127</i>	<i>13/6138</i>	<i>1.24 (0.60, 2.58)</i>
<b><i>Patienten ohne Behandlung mit inhalativen Steroiden</i></b>	<b><i>21/7049</i></b>	<b><i>9/7041</i></b>	<b><i>2.39 (1.10, 5.22)</i></b>
<b><i>Asthma-assoziierte Todesfälle</i></b>			
<i>Patienten unter Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>4/6127</i>	<i>3/6138</i>	<i>1.35 (0.30, 6.04)</i>
<i>Patienten ohne Behandlung mit inhalativen Steroiden</i>	<i>9/7049</i>	<i>0/7041</i>	<i>*</i>

*\*Konnte nicht berechnet werden, da in der Placebo-Gruppe keine Fälle auftraten. Fett gedruckt bedeutet statistische Signifikanz auf dem 95%-Niveau. (Die sekundären Endpunkte in der oben angeführten Tabelle waren statistisch signifikant für die gesamte Population.) Die sekundären Endpunkte von kombinierten Todesfällen durch jegliche Ursache und*

*lebensbedrohlichen Ereignisse, Todesfällen durch jegliche Ursache oder Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursachen erreichten keine Signifikanz für die gesamte Population.*

**Text, der in die Gebrauchsinformation eingefügt werden soll**

*Damit die SmPC Änderungen sich auch in der Gebrauchsinformation für Salmeterol- und Formoterol-hältige Produkte widerspiegeln, wird folgende Ergänzung empfohlen:*

*Wenn Sie während der Behandlung mit <Produkt > bemerken, dass Sie keine Luft bekommen oder zu keuchen beginnen, sollen Sie <Produkt> weiterverwenden, aber suchen Sie so rasch wie möglich Ihren Arzt auf, es kann sein, dass Sie eine zusätzliche Behandlung brauchen.*

*Sobald Ihr Asthma gut unter Kontrolle gebracht wurde, kann es Ihr Arzt für richtig erachten, die Dosis von >Produkt< schrittweise zu reduzieren.*