

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Flixotide forte 250 Mikrogramm - Dosieraerosol**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß enthält **250 Mikrogramm** Fluticasonpropionat.

Ein Dosieraerosol zu 120 Sprühstößen enthält 30 Milligramm Fluticasonpropionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

**FCKW-frei**

Druckgasinhalation, Suspension

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale aller Schweregrade.

Fluticasonpropionat sollte in der COPD Therapie nur in Kombination mit einem langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum (z.B. Salmeterol) angewendet werden. Eine Langzeitmonotherapie mit oralen oder inhalativen Glucocorticoiden in der COPD Therapie wird nicht empfohlen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten soll die prophylaktische Eigenschaft der inhalativen Fluticasonpropionat-Therapie bewusst gemacht werden und, dass das Arzneimittel regelmäßig angewendet werden soll, auch bei Symptombefreiheit.

Wenn der Patient meint, dass eine Besserung mit einer Behandlung von schnell wirkenden Bronchodilatoren nicht sehr wirkungsvoll erscheint oder der Patient mehr Inhalationen als üblich benötigt, soll eine neuerliche ärztliche Abklärung erfolgen.

Flixotide Dosieraerosol ist ausschließlich zur oralen Inhalation bestimmt.

Die Dosis ist anzupassen bis eine Kontrolle der Symptome erreicht wird, oder gemäß dem individuellen Ansprechen auf die geringste wirksame Dosis zu verringern.

Zur optimalen Einstellung des Patienten je nach Alter und Schweregrad des Asthmas bzw. der COPD - Erkrankung sind folgende Stärken und Darreichungsformen von Flixotide zugelassen:

Flixotide Dosieraerosole junior 50 Mikrogramm; standard 125 Mikrogramm bzw. forte 250 Mikrogramm.

Flixotide Diskus junior 100 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation; standard 250 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation bzw. forte 500 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation

### **Asthma**

Eine therapeutische Wirkung tritt innerhalb von 4 bis 7 Tagen nach Therapiebeginn ein, obwohl bei Patienten, die noch nie mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt wurden, erste Anzeichen einer Besserung schon innerhalb von 24 Stunden eintreten können.

### **Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre**

Initial richtet sich die Dosis nach dem Schweregrad der Erkrankung:

Mildes Asthma: 100 bis 250 Mikrogramm 2mal täglich  
Mittelgradiges Asthma: 250 bis 500 Mikrogramm 2mal täglich  
Schweres Asthma: 500 bis 1000 Mikrogramm 2mal täglich.

Sobald eine Kontrolle der Symptome erreicht worden ist, sollte die individuelle Erhaltungsdosis durch schrittweise Verringerung der Gesamtdosis ermittelt werden. Je nach Ansprechen auf die Behandlung kann jedoch die Beibehaltung der Initialdosis erforderlich sein.

Alternativ kann bei stabiler Krankheitslage zu Beginn der Behandlung als Tagesdosis die Hälfte einer bislang inhalierten Tagesdosis von Beclometasondipropionat (oder einem vergleichbaren inhalativ anzuwendenden Glukokortikoid) eingesetzt werden.

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erforderlich.

### **Kinder und Jugendliche von 4 bis 16 Jahren**

Initial 2mal täglich 50 Mikrogramm - 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat je nach Schweregrad der Erkrankung. Bei schweren Asthmafällen bzw. therapeutischer Notwendigkeit kann die Tagesdosis auf maximal 400 Mikrogramm Fluticasonpropionat (2x täglich 200 Mikrogramm) erhöht werden. Die Tagesdosis soll dann im Bereich von 100 bis 400 Mikrogramm Fluticasonpropionat so angepasst werden, dass eine Kontrolle der Symptome aufrechterhalten werden kann.

### **Kinder von 1 bis 4 Jahren**

Flixotide *forte* 250 Mikrogramm - Dosieraerosol eignet sich nicht für die Anwendung bei Kindern von 1 bis 4 Jahren. Für eine Anwendung von Flixotide bei dieser Patientengruppe eignet sich Flixotide junior 50 Mikrogramm - Dosieraerosol. Nähere Angaben sind der Fachinformation dieses Präparates zu entnehmen.

### **Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen**

Die Tagesdosis für Erwachsene beträgt 1000 Mikrogramm (entsprechend 2mal täglich 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat) zusätzlich zu einem langwirksamen Bronchodilatator (z.B. LABAs).

Eine regelmäßige Anwendung ist zum Erreichen einer optimalen Wirkung, die sich innerhalb von 3 bis 6 Monaten einstellen sollte, notwendig. Sollte nach 3 bis 6 Monaten keine Besserung eintreten, muss die Diagnose neuerlich klinisch abgeklärt werden.

Falls die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat abgesetzt werden soll, sollte dies schrittweise über eine Dosisreduzierung erfolgen.

#### Art der Anwendung

Zur Inhalation.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Lungen-TBC
- nicht ausreichend behandelte virale, bakterielle und pilzbedingte Infekte der Lunge
- Flixotide eignet sich nicht zur Behandlung des Status asthmaticus oder akuter Anfälle von Atemnot.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ein zunehmender Bedarf an kurzwirksamen inhalativen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika zur Kontrolle der Asthmasymptome ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Asthmakontrolle. In diesem Fall sollte die bestehende Therapie überprüft und entsprechend angepasst werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmasymptome ist potentiell lebensbedrohlich. Es sollte dann die Erhöhung der Fluticasonpropionatdosis oder der insgesamt angewendeten Glukokortikoiddosis erwogen werden. Bei Risikopatienten kann eine tägliche Messung des Peak-Flows durchgeführt werden.

Jedes inhalative Glukokortikoid kann systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe (siehe Abschnitt 4.9). Mögliche systemische Effekte schließen Cushing Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Daher ist es wichtig, dass die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide auf die niedrigste mögliche Dosis eingestellt wird, die eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhält (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren.

Aufgrund der Möglichkeit der eingeschränkten adrenalen Funktion sollten Patienten, die von oraler Glukokortikoidtherapie auf Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat umgestellt werden, sorgfältig überwacht werden. Die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren.

Nach Beginn der Behandlung mit inhalativ verabreichten Fluticasonpropionat soll die systemische Therapie schrittweise reduziert werden und Patienten sollen ermutigt werden, einen Ausweis mit sich zu führen, der auf mögliche zusätzliche Behandlungen in Stresssituationen

hinweist.

Die Möglichkeit einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion soll in Notfallsituationen (wie Operationen) und bei elektiven Eingriffen, die wahrscheinlich Stress auslösen, immer berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen langen Zeitraum einnehmen. Eine geeignete zusätzliche Glukokortikoidbehandlung entsprechend den klinischen Anforderungen ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Umstellung von systemischen Glukokortikoiden auf die Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat können Allergien auftreten, die durch die bisherige Behandlung unterdrückt waren, z.B. allergischer Schnupfen, allergische Hauterscheinungen. Die Behandlung mit Fluticasonpropionat darf nicht abrupt abgebrochen werden.

Es gab sehr selten Berichte über einen Anstieg der Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.8.). Dies sollte bei Verschreibung des Präparates an Patienten mit Diabetes mellitus in der Anamnese berücksichtigt werden.

Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten, in deren Folge systemische Glukokortikoidwirkungen einschließlich Cushing Syndrom und adrenale Suppression beobachtet wurden. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir zu vermeiden, außer der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Glukokortikoidnebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens nach der Inhalation ausgelöst werden. In diesem Fall sollte sofort ein Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Fluticasonpropionat soll unverzüglich abgebrochen und der Patient klinisch abgeklärt werden. Falls erforderlich, muss mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### 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, die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

#### 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 haben bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie zu 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.

Patienten mit starken täglichen Schwankungen der Lungenfunktionswerte sollten eine tägliche Selbstkontrolle mit einem Peak-Flow-Meter durchführen.

Bei Patienten mit schwerem oder instabilem Asthma bronchiale sollten Bronchodilatoren nicht als alleinige Therapieform angewendet werden. Patienten mit schwerem Asthma haben kontinuierlich Symptome und häufig Exazerbationen, die lebensbedrohlich verlaufen können. Die Peak-Flow-Werte liegen unter 60% des Normalwertes mit einer Variabilität von mehr als 30%. Sie kehren für gewöhnlich auch nach Anwendung von Bronchodilatoren nicht völlig zum Normalwert zurück. Diese Patienten benötigen zusätzlich hochdosierte inhalative Glukokortikoide (siehe oben angeführte Dosierungsempfehlungen) oder orale Glukokortikoide.

#### **Hinweise für die Umstellung von Patienten, die mit oralen Glukokortikoiden vorbehandelt sind:**

Die Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat wird zu Beginn der Behandlung zusätzlich zur bestehenden Behandlung mit oralen Glukokortikoiden verabreicht. Nach zirka einer Woche wird mit der schrittweisen Reduzierung der oralen Glukokortikoiddosis begonnen. Bei bisheriger Anwendung von 10 mg oder weniger Prednisolon (oder äquivalenten Dosen anderer Glukokortikoide) sollte die Tagesdosis um nicht mehr als 1 mg Prednisolon pro Woche reduziert werden. Bei Behandlung mit mehr als 10 mg Prednisolon (oder äquivalenten Dosen anderer Glukokortikoide) kann bei sorgfältiger Überwachung der Patienten eine höhere Dosisreduzierung pro Woche erwogen werden.

Trotz gleichbleibender oder sogar verbesserter Atemfunktion können sich manche Patienten in Folge des Glukokortikoidentzugs unwohl fühlen. Trotzdem sollte die Inhalationstherapie fortgesetzt werden, vorausgesetzt, dass keine objektiven Anzeichen für eine Nebennierenrindeninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.9) vorliegen.

Die Inhalationstechnik des Patienten sollte überprüft werden, um darauf zu achten, dass die Betätigung des Dosieraerosols und die Inhalation synchron erfolgen, damit sichergestellt ist, dass das inhalierte Arzneimittel die Lunge optimal erreicht.

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

Unter Normalbedingungen werden nach inhalativer Verabreichung geringe Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht, was auf den ausgeprägten First-Pass Metabolismus und die hohe systemische Clearance, hervorgerufen durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber, zurückzuführen ist. Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen durch Fluticasonpropionat unwahrscheinlich.

Eine Studie zur Untersuchung von Wechselwirkungen an gesunden Probanden hat gezeigt, dass durch die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (ein stark wirksamer Cytochrom P450 3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark ansteigen können, was sich in deutlich verringerten Serumcortisolspiegeln äußert. Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten, in deren Folge systemische

Glukokortikoidwirkungen einschließlich Cushing Syndrom und adrenale Suppression beobachtet wurden. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir zu vermeiden, außer der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Glukokortikoidnebenwirkungen.

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

Studien haben gezeigt, dass andere Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4 vernachlässigbare (Erythromycin) und geringe (Ketoconazol) Anstiege der systemischen Effekte von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduzierung der Serumcortisolkonzentrationen bewirken. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung mit potenten Cytochrom P450 3A4- Inhibitoren (wie z.B. Ketoconazol) aufgrund eines möglichen Anstiegs der systemischen Wirkungen von Fluticasonpropionat nur mit Vorsicht erfolgen.

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

##### **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf die Wirkung von Fluticasonpropionat auf die männliche bzw. weibliche Fertilität.

##### **Schwangerschaft**

Es liegen begrenzte Erfahrungen an Schwangeren vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Verabreichung von Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das potentielle Risiko für den Fötus. Reproduktionsstudien an Tieren haben nur Nebenwirkungen typisch für Glukokortikoide bei systemischer Exposition nach inhalativer Verabreichung von höheren als den empfohlenen Dosen gezeigt.

##### **Stillzeit**

Es wurde nicht untersucht, ob Fluticasonpropionat in die Muttermilch übergeht. Es gibt Hinweise aus Tierstudien mit säugenden Ratten, dass sobald Fluticasonpropionat nach subkutaner Verabreichung messbare Plasmaspiegel erreicht, in die Milch übertreten kann. Allerdings sind bei inhalativer Anwendung von Fluticasonpropionat bei Patienten in der empfohlenen Dosierung die Plasmaspiegel wahrscheinlich gering. Die Verabreichung von Fluticasonpropionat während der Stillzeit darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das potentielle Risiko für den Fötus.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Fluticasonpropionat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  und  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Daten über sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen stammen üblicherweise aus klinischen Studien, die von seltenen und sehr seltenen Nebenwirkungen aus spontanen Berichten.

### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Sehr häufig: Candidiasis der Mund- und Rachenschleimhaut.

Candidiasis der Mund- und Rachenschleimhaut (Soor) tritt bei einigen Patienten auf.

Für diese Patienten kann es hilfreich sein, nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen. Während der Therapie mit Fluticasonpropionat kann symptomatische Candidiasis mit topischer antimykotischer Medikation behandelt werden.

Häufig: Pneumonie (bei COPD Patienten)

Selten: ösophageale Candidose

### **Erkrankungen des Immunsystems**

Es wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Erscheinungen berichtet:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung.

Sehr selten: Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem), Atemwegsbeschwerden (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus) und anaphylaktische Reaktionen.

### **Endokrine Erkrankungen**

Mögliche systemische Effekte schließen ein (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

Sehr selten: Cushing Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung, Verminderung der Knochendichte

### **Augenerkrankungen**

Sehr selten: Katarakt, Glaukom

nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr selten: Hyperglykämie

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Sehr selten: Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern).

Nicht bekannt: Depression und Aggression (besonders bei Kindern)

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums**

Häufig: Heiserkeit

Irritation der Rachenschleimhaut

Bei einigen Patienten kann inhalativ verabreichtes Fluticasonpropionat Heiserkeit hervorrufen.

Es kann hilfreich sein, den Mund sofort nach der Inhalation mit Wasser zu spülen.

Sehr selten: paradoxer Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Nasenbluten

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Blutergüsse

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Eine akute Inhalation von höher als zugelassene Fluticasonpropionat-Dosen kann zur vorübergehenden Einschränkung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse führen. Dies erfordert in der Regel keine Notfallmaßnahmen, da sich die Nebennierenfunktion normalerweise innerhalb von ein paar Tagen wieder erholt.

Wenn höhere als die zugelassenen Dosen über einen längeren Zeitraum inhaliert werden, ist eine signifikante adrenokortikale Suppression möglich. Es gibt Berichte von sehr seltenen Fällen akuter adrenaler Krisen, vor allem bei Kindern, die höhere als die zugelassenen Dosen (meist 1000 µg/Tag und mehr) über einen längeren Zeitraum (einige Monate oder Jahre) inhalierten. Die beobachteten Symptome beinhalten Hypoglykämie und Bewusstseinsstrübung und/oder Konvulsionen. Situationen, die möglicherweise eine akute adrenale Krise auslösen können, sind das Auftreten von Verletzungen, Operationen, Infektionen oder jede zu schnelle Reduzierung der Dosierung.

### Behandlung

Patienten, die höhere als die zugelassenen Dosen inhalieren, sollen engmaschig überwacht und die Dosis schrittweise reduziert werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen,

Glukokortikoid

ATC-Code: R03BA05



Fluticasonpropionat ist ein hoch aktiv anti-inflammatorisch wirkendes Glukokortikoid. Bei Inhalation in den empfohlenen Dosierungen entfaltet es seine Wirkung in der Lunge, reduziert die Asthmasymptome und verhindert eine Verschlechterung der Grunderkrankung.

Die sonst bei systemischer Therapie mit Kortikosteroiden auftretenden Nebenwirkungen werden bei inhalativer Anwendung vermieden. Sofern es die Schwere des Krankheitsbildes zulässt, stellt Fluticasonpropionat auch für Patienten, die bisher mit systemischen Glukokortikoiden behandelt wurden, eine Alternative dar.

Bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) führt Fluticasonpropionat zu einer Reduktion der Symptomatik und, bei einer Behandlungsdauer von mehreren Monaten, zu einer anhaltenden Besserung der Lungenfunktion.

### COPD – klinische Prüfungen

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Seretide Diskus 50/500 Mikrogramm 2x tgl. Salmeterol Diskus 50 Mikrogramm 2x tgl., Fluticasonpropionat (FP) Diskus 500 Mikrogramm 2x tgl. oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, lang wirksamen Bronchodilatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden.

|  | <b>Placebo</b><br>N = 1524 | <b>Salmeterol</b><br><b>50</b><br>N = 1521 | <b>FP 500</b><br>N = 1534 | <b>Seretide</b><br><b>50/500</b><br>N = 1533 |
|--|----------------------------|--|---------------------------|--|
| <b>Gesamtmortalität nach 3 Jahren</b>                                      |                            |  |                           |  |
| Todesfälle (%)   | 231<br>(15,2%)             | 205<br>(13,5%)                             | 246<br>(16,0%)            | 193<br>(12,6%)                               |
| Hazard Ratio<br>gegenüber Placebo<br>(CIs)                                 | N/A                        | 0,879<br>(0,73, 1,06)                      | 1,060<br>(0,89, 1,27)     | 0,825<br>(0,68, 1,00)                        |
| p Wert   |                            | 0,180                                      | 0,525                     | 0,052 <sup>1</sup>                           |
| Hazard Ratio<br>Seretide 50/500<br>gegenüber<br>Einzelkomponenten<br>(CIs) | N/A                        | 0,932<br>(0,77, 1,13)                      | 0,774<br>(0,64, 0,93)     | N/A  |
| p Wert   |                            | 0,481                                      | 0,007                     |  |

1. Nicht signifikanter P Wert nach Adjustierung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert

### Fluticasonhaltige Arzneimittel bei Asthma während der Schwangerschaft

Eine retrospektiv beobachtende epidemiologische Kohortenstudie basierend auf den

elektronischen Gesundheitsaufzeichnungen des Vereinten Königreichs wurde ausgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen nach der Exposition mit inhalativen Fluticasonpropionat allein und zusammen mit Salmeterol während des ersten Trimesters relativ zu nicht-fluticasonhaltigen inhalativen Kortikosteroiden zu evaluieren. Es wurde kein Vergleich mit Placebo in dieser Studie durchgeführt.

Innerhalb der Asthma Kohorte, bestehend aus 5362 ICS exponierten Schwangerschaften im ersten Trimester, wurden 131 mit schweren angeborenen Fehlbildungen diagnostiziert; 1612 (30%) hatten eine Exposition gegenüber FP oder Salmeterol-FP, wovon bei 42 eine schwere angeborene Fehlbildung diagnostiziert wurde. Die adjustierten Odds Ratios für die im ersten Jahr diagnostizierten schweren angeborenen Fehlbildungen lagen für Exposition gegenüber FP versus nicht FP-haltige ICS bei 1,1 (95% CI:0,5-2,3) für Frauen mit moderatem Asthma und bei 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) für Frauen mit erheblichen bis schwerem Asthma. Kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen wurde nach Exposition im ersten Trimester mit FP allein versus Salmeterol-FP Kombination gefunden. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen lag je nach Schwere des Asthmas im Bereich von 2,0 bis 2,9 für 100 FP-exponierte Schwangerschaften. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie an 15.840 Schwangerschaften ohne Asthmatherapie aus der General Practice Research Database (2,8 schwere angeborene Fehlbildungsfälle pro 100 Schwangerschaften).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat wurde für jedes der verfügbaren Inhalationsgeräte innerhalb und zwischen den Studienvergleichen aufgrund von inhalativen und intravenösen pharmakokinetischen Daten bewertet. Bei gesunden Probanden wurde für die absolute Bioverfügbarkeit ein angenäherter Wert von 7,8% für den Fluticasonpropionat Diskus bzw. 10,9% für das Fluticasonpropionat Dosieraerosol festgestellt.

Bei Patienten mit COPD oder Asthma ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden. Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich in den 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.

### **Verteilung**

Nach i.v.-Gabe verteilt sich Fluticasonpropionat sehr rasch im Organismus (Verteilungsvolumen ca. 300 l). Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

### **Biotransformation**

Fluticasonpropionat zeigt eine hohe Plasmaclearancerate (ca. 1,1 l/min), die auf eine hepatobiliäre Exkretion zurückzuführen ist. Fluticasonpropionat gelangt sehr schnell aus der systemischen Zirkulation, dies ist hauptsächlich auf die Umwandlung zu einem inaktiven Carboxylsäuremetaboliten durch das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 zurückzuführen. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Inhibitoren geboten, da die Möglichkeit einer vermehrten Aufnahme von Fluticasonpropionat besteht.

### **Elimination**

Die maximalen Blutspiegel von Fluticasonpropionat werden innerhalb von 3-4 Stunden um etwa 98% reduziert und nach einer terminalen Plasmahalbwertszeit von ungefähr 8 Stunden findet man nur noch äußerst niedrige Fluticasonpropionat-Blutspiegel. Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar (< 0,2%) und weniger als 5% als der Metabolit.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Untersuchungen zur Toxizität zeigten bei höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen nur Wirkungen, die typisch für potente Glukokortikoide sind. Bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe, Reproduktionsstudien sowie Teratogenitätsstudien wurden keine unbekanntenen Effekte festgestellt.

*In vitro* und *in vivo* Untersuchungen ergaben für Fluticasonpropionat keine Hinweise auf eine mutagene Aktivität und es wurden auch keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential bei Nagetieren gefunden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tetrafluorethan (Norfluran, HFA 134a)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Sofort nach der Anwendung die Schutzkappe durch sanften Druck zurück auf das Mundstück setzen bis diese in ihrer Position einrastet. Keine Gewalt anwenden.

Nicht über 30 °C lagern und vor Frost schützen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor direkter Sonnenbestrahlung zu schützen.

Flixotide - Dosieraerosol sollte nicht in kaltem Zustand (unter 15 °C) angewendet werden, da es sonst, wie bei allen Druckgasinhalatoren, zu einem therapeutischen Wirkungsverlust kommen kann. Daher sollte das Dosieraerosol in der kalten Jahreszeit unbedingt vor Kälte geschützt werden.

Das Behältnis sollte nicht durchbohrt, gewaltsam geöffnet oder verbrannt werden, auch wenn es leer zu sein scheint.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Suspension befindet sich in einem Behältnis (Aluminiumlegierung) mit einem Fassungsvermögen von 8 ml. Das Behältnis ist in ein Kunststoffgehäuse (Polypropylen) eingesetzt, das mit einem Mundrohr (Polypropylen) für die Zerstäubung und einer Schutzkappe ausgestattet ist.

1 Dosieraerosol enthält 120 Sprühstöße

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

Vor Gebrauch schütteln. Bei Anwendung muss das Ventil nach unten gerichtet sein. Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Behandlung mit inhaliertem Fluticasonpropionat eine prophylaktische Therapie darstellt und daher, auch wenn er keine Asthmasymptome verspürt, regelmäßig inhaliert werden soll.

Die Wirkung setzt bei regelmäßiger Anwendung nach 4-7 Tagen ein. Bei Patienten, die vorher noch nicht mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt wurden, kann eine Wirkung auch schon früher, manchmal schon nach 24 Stunden, spürbar sein.

Die Anwendung soll vor den Mahlzeiten erfolgen. Es wird empfohlen, nach der Inhalation den Mund mit lauwarmem Wasser auszuspülen.

Der Arzt sollte den Patienten hinsichtlich der Handhabung und Inhalationstechnik einweisen und sich von der richtigen Anwendung wiederholt überzeugen, um sicherzustellen, dass Einatmen und Drücken des Dosieraerosols synchron erfolgen. Für Patienten, die bei der Koordinierung von Einatmen und gleichzeitiger Bedienung des Dosieraerosols Schwierigkeiten haben, kann eine Inhalationshilfe verwendet werden.

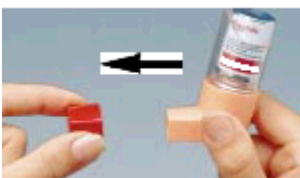
## **Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Dosieraerosols**

### **Funktionskontrolle**

Vor dem ersten Gebrauch oder wenn das Dosieraerosol länger als eine Woche nicht verwendet worden ist, sollte die Schutzkappe vom Mundstück entfernt werden, indem ein leichter Druck auf beide Seiten ausgeübt wird. Nun wird das Dosieraerosol kräftig geschüttelt und es werden zwei Sprühstöße in die Luft freigesetzt, um zu prüfen, ob das Dosieraerosol richtig funktioniert.

### **Handhabung**

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen, indem die Schutzkappe seitlich leicht zusammengedrückt wird.



2. Überprüfung des Dosieraerosol sowie des Mundstücks innen und außen auf lose Partikel.

3. Das Dosieraerosol kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass alle losen Partikel entfernt und der Inhalt des Dosieraerosols gleichmäßig gemischt wurde.



4. Das Dosieraerosol nun senkrecht zwischen Finger und Daumen halten wobei der Daumen an der Basis des Mundstückes zu liegen kommt.



5. Voll ausatmen und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne darauf zu beißen, und es fest mit den Lippen umschließen.

6. Tief und kräftig einatmen und dabei gleichzeitig einmal fest auf den Boden des Metallbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen. Dabei weiterhin gleichmäßig tief einatmen.



7. Während der Atem angehalten wird, gleichzeitig das Dosieraerosol aus dem Mund nehmen und die Finger von der Oberseite wegnehmen. Den Atem weiterhin solange wie möglich anhalten.



8. Für einen zweiten Sprühstoß das Dosieraerosol weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor Sie die Schritte 3. bis 7. wiederholen.

9. Danach mit Wasser den Mund ausspülen und das Wasser ausspucken.

10. Die Schutzkappe wird wieder durch sanften Druck zurück auf das Mundstück gesetzt, bis diese in ihrer Position einrastet.

Zwischen den Anwendungen ist darauf zu achten, dass sich die Schutzkappe auf dem Mundstück befindet.

### **Wichtig**

Bei der Durchführung der Punkte 5 bis 7 sollte nicht gehastet werden. Es ist wichtig, dass der Patient so langsam wie möglich einatmet, während er das Dosieraerosol betätigt.

Es wird empfohlen, anfangs vor einem Spiegel zu üben.

Wenn Sprühnebel am oberen Ende des Dosieraerosols oder an den Mundwinkeln austritt, sollte der Patient bei Punkt 2 wieder beginnen.

Der Patient soll zur sorgfältigen Handhabung des Dosieraerosols angehalten werden.

### **Bei Kindern**

Kleine Kinder brauchen möglicherweise bei der Handhabung des Dosieraerosols die Hilfe eines Erwachsenen. In diesem Fall sollte das Kind zum Ausatmen aufgefordert werden und nachdem das Kind mit dem Einatmen begonnen hat, sollte das Dosieraerosol betätigt werden. Die Eltern sollten den Vorgang zusammen mit den Kindern üben. Ältere Kinder und gebrechliche Menschen sollten das Dosieraerosol mit beiden Händen halten. In diesem Fall sollten beide Zeigefinger an der Oberseite des Dosieraerosols und beide Daumen an der Basis unterhalb des Mundstückes zu liegen kommen.

Falls für den Patienten – insbesondere für Kinder - Schwierigkeiten mit der Handhabung des Dosieraerosols bestehen, kann die Verordnung einer Inhalationshilfe zielführend sein.

### **Reinigung**

Die Plastikteile des Dosieraerosols sollten mindestens einmal wöchentlich gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe des Mundstückes entfernen.
2. Nicht das Metallbehältnis aus dem Plastikbehältnis entfernen.
3. Innen- und Außenseite des Mundstückes mit einem trockenen Tuch oder Taschentuch abwischen.

Die Schutzkappe des Mundstückes wieder aufsetzen.

Das Metallbehältnis darf nicht mit Wasser in Berührung kommen.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.:1-20559

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

Datum der Erteilung der Zulassung 22. Juli 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 14. Mai 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.