

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 115 Mikrogramm Fluticason-17-propionat/4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Der Druckgasbehälter enthält eine weiße bis cremefarbene flüssige Suspension. Der Druckgasbehälter ist in einen weißen Inhalator eingesetzt, der eine graue, integrierte Dosisanzeige und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück hat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat (flutiform) wird angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
- oder
- bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind.

flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Patienten müssen in die Anwendung des Dosieraerosols eingewiesen werden. Darüber hinaus muss das Asthma bronchiale regelmäßig von einem Arzt beurteilt werden, damit jeweils die optimale Wirkstärke von flutiform angewendet und die Dosis nicht ohne ärztliche Anordnung geändert wird. Die Dosis sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, bei der noch eine effektive Symptomkontrolle aufrechterhalten wird. Wenn die Asthmakontrolle mit der niedrigsten flutiform-Wirkstärke in einer Dosierung zwei mal zwei Inhalationen (Sprühstöße) täglich erreicht ist, sollte die Behandlung neu bewertet und geprüft werden, ob der Patient zukünftig nur mit einem inhalativen Kortikosteroid behandelt werden kann. Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass die Dosis auf die niedrigste Dosis re-

duziert werden sollte, bei der eine effektive Symptomkontrolle aufrechterhalten wird. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten von überaus großer Bedeutung.

Es gibt keine Studien zur Anwendung von flutiform bei Patienten mit COPD. flutiform sollte daher nicht bei Patienten mit COPD angewendet werden.

Die Patienten sollten diejenige Stärke von flutiform erhalten, welche die für den Schweregrad ihrer Erkrankung geeignete Menge an Fluticasonpropionat enthält. Anmerkung: Die Wirkstärke flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß ist für Erwachsene und Jugendliche mit schwerem Asthma nicht geeignet. Ärzte sollten berücksichtigen, dass bei Asthmapatienten Fluticasonpropionat genauso wirksam ist wie manche andere inhalative Steroide, wenn es mit ungefähr der halben Gesamttagesdosis (in Mikrogramm) verabreicht wird. Wenn ein Patient eine Dosis außerhalb der empfohlenen Dosisbereiche benötigt, sollten geeignete Dosen des Beta-2-Agonisten und des inhalativen Kortikosteroids über separate Inhalatoren oder angemessene Dosen des inhalativen Kortikosteroids als Monotherapie verabreicht werden.

flutiform wird über ein handausgelöstes („Press and Breathe“) Druckgas-Dosieraerosol (pMDI für engl. „pressurised Metered Dose Inhaler“) mit integrierter Dosisanzeige verabreicht. Jedes Dosieraerosol liefert mindestens 120 Sprühstöße (60 Dosen).

Empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße), die in der Regel morgens und abends verabreicht werden, flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

Ist das Asthma des Patienten bei Anwendung der Wirkstärke flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß gut kontrolliert, kann versucht werden, die Dosis auf die niedrigste Wirkstärke dieses Kombinationspräparates, flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß, zu reduzieren. Die Dosierung des Patienten soll stets auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, die noch eine wirksame Symptomkontrolle gewährleistet.

Nur für Erwachsene:

Ist das Asthma weiterhin schlecht kontrolliert, kann die Gesamttagesdosis weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke dieses Kombinationspräparates angewendet wird – d. h. zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße) flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension. Diese höchste Wirkstärke ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen geeignet und sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.

Kinder unter 12 Jahren:

Es stehen keine Daten für diese Wirkstärke von flutiform bei Kindern zur Verfügung. Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt auf die niedrigste Wirkstärke (50 Mikrogramm/5 Mikrogramm) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). Flutiform Druckgasinhalation, Suspension, dieser Stärke (125 Mi-

krogramm/5 Mikrogramm) wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen; **flutiform (125 Mikrogramm/5 Mikrogramm) soll in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.**

Besondere Patientengruppen:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von flutiform bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten müssen regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, damit die niedrigste Dosis verabreicht wird, welche die Symptome wirksam kontrolliert. Da die Anteile an Fluticason und Formoterol, die den systemischen Kreislauf erreichen, vorwiegend über eine Metabolisierung in der Leber eliminiert werden, ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Allgemeine Informationen:

Bei den meisten Patienten besteht die Erstlinien-Therapie in der alleinigen Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden. flutiform ist nicht für die Initialbehandlung des leichten Asthmas bestimmt. Bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale sollte vor Verordnung eines Kombinationspräparats mit einer festen Dosis die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid etabliert werden.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es für einen optimalen Behandlungserfolg erforderlich ist, flutiform täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten, die flutiform anwenden, dürfen unter keinen Umständen zusätzliche langwirksame Beta-2-Agonisten anwenden. Wenn zwischen zwei Anwendungen Asthmasymptome auftreten, sollte zur sofortigen Symptomlinderung ein kurzwirksamer inhalativer Beta-2-Agonist angewendet werden.

Bei Patienten, die aktuell mittlere bis hohe Dosen eines inhalativen Kortikosteroids erhalten und deren Krankheitsschweregrad eindeutig eine Behandlung mit zwei Medikamenten als Erhaltungstherapie erfordert, beträgt die empfohlene Anfangsdosis zwei Inhalationen flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß zweimal täglich.

Bei den Patienten, die Schwierigkeiten haben, den Sprühstoß des Aerosols mit der Einatmung zu synchronisieren, wird die Anwendung eines Spacers mit flutiform empfohlen. Für die Anwendung von flutiform wird der AeroChamber Plus® Flow-Vu® empfohlen.

Die Patienten sind in die adäquate Anwendung und Pflege des Dosieraerosols und Spacers einzuweisen. Um eine optimale Zufuhr des inhalativen Arzneimittels in die Lungen zu gewährleisten, muss die Inhalationstechnik kontrolliert werden.

Wird ein Spacer in die Behandlung einbezogen, muss die Dosis stets neu auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden.

Art der Anwendung

flutiform ist zur Inhalation bestimmt.

Um die korrekte Zufuhr des Arzneimittels zu gewährleisten, muss den Patienten von einem Arzt, Apotheker oder dem medizi-

nischen Fachpersonal gezeigt werden, wie das Dosieraerosol korrekt angewendet wird. Die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosieraerosols (pMDI) ist für eine erfolgreiche Behandlung unverzichtbar. Bitten Sie den Patienten, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die Hinweise zur Anwendung sowie die entsprechenden Piktogramme in der Packungsbeilage zu befolgen.

Das Dosieraerosol verfügt über einen integrierten Dosiszähler, der die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße herunterzählt. Dieser Dosiszähler hat auch eine Farbkodierung. Sie ist anfangs grün und wird gelb, wenn das Dosieraerosol weniger als 50 Hübe (Sprühstöße) enthält. Wenn weniger als 30 Hübe (Sprühstöße) verbleiben, wird der Dosiszähler rot. Er zählt von 120 bis 60 in Zehnerschritten und von 60 bis 0 in Fünferschritten herunter. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er für eine Folgeverordnung eines neuen Dosieraerosols seinen Arzt kontaktieren muss, wenn der Dosiszähler gegen Null geht. Das Dosieraerosol darf nicht mehr angewendet werden, wenn der Dosiszähler „0“ anzeigt.

Vorbereitung des Dosieraerosols

Vor der ersten Anwendung des Dosieraerosols oder wenn das Dosieraerosol über drei oder mehr Tage nicht angewendet oder eingefroren oder im Kühlschrank gelagert wurde (siehe Abschnitt 6.4), muss es für den Gebrauch vorbereitet werden:

- Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und das Dosieraerosol kräftig schütteln.
- Einen Sprühstoß (Hub) auslösen und dabei darauf achten, das Dosieraerosol von dem Gesicht wegzurichten. Dieser Schritt muss 4-mal durchgeführt werden.
- Das Dosieraerosol muss vor jeder Anwendung gut geschüttelt werden.

Wenn möglich sollte der Patient bei der Inhalation aus dem Dosieraerosol stehen oder aufrecht sitzen.

Vorgehen bei Anwendung des Dosieraerosols

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und prüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Staub und Schmutz ist.
2. Das Dosieraerosol muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass der Inhalt des Dosieraerosols gleichmäßig gemischt ist.
3. Soweit ausatmen, wie es angenehm ist, und so langsam und tief wie möglich.
4. Das Dosieraerosol senkrecht halten, so dass der Druckgasbehälter nach oben zeigt und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Das Dosieraerosol aufrecht festhalten mit dem/ den Daumen an der Basis des Mundstücks und mit dem Zeigefinger/ den Zeigefingern oben am Druckgasbehälter. Nicht auf das Mundstück beißen.
5. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Mit Beginn der Einatmung von oben auf den Druckgasbehälter drücken, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen und weiter gleichmäßig und tief einatmen (optimal wären für Kinder 2 bis 3 Sekunden lang, für Erwachsene 4 bis 5 Sekunden lang).

6. Während der Atem angehalten wird, das Mundstück aus dem Mund entfernen. Der Patient sollte anschließend so lange wie es für ihn problemlos möglich ist, den Atem anhalten. Nicht in das Mundstück ausatmen.

7. Für den zweiten Sprühstoß (Hub) das Dosieraerosol senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

8. Nach der Anwendung die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen.

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 6 nicht zu schnell durchführen.

Sie können dem Patienten vorschlagen, die Inhalationstechnik vor einem Spiegel zu üben. Wenn während der Inhalation entweder aus dem Dosieraerosol oder seitlich aus dem Mund ein Nebel austritt, sollte der Vorgang ab Schritt 2 wiederholt werden.

Patienten, die nicht ausreichend Kraft in den Händen haben, fällt es möglicherweise leichter, das Dosieraerosol mit beiden Händen festzuhalten. Dabei sollten die Zeigefinger oben auf den Druckgasbehälter gelegt werden und beide Daumen das Dosieraerosol an der Basis festhalten.

Nach der Inhalation sollte der Patient den Mund ausspülen, mit Wasser gurgeln oder die Zähne putzen und Wirkstoffreste ausspucken, um das Risiko einer Kandidainfektion im Mundraum oder einer Dysphonie zu verringern.

Reinigung:

Weisen Sie den Patienten darauf hin, sorgfältig die Hinweise zur Säuberung in der Packungsbeilage zu lesen:

Das Dosieraerosol sollte einmal wöchentlich gereinigt werden.

- Nehmen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.
- Belassen Sie den Druckgasbehälter in dem Inhalator.
- Wischen Sie die Innen- und Außenseite des Mundstücks und des Inhalators mit einem trockenen Tuch ab.
- Setzen Sie die Schutzkappe wieder korrekt ausgerichtet auf das Mundstück.
- Legen Sie das Dosieraerosol nicht ins Wasser.

Patienten, die einen AeroChamber Plus® Flow-Vu® Spacer benötigen, müssen auch die entsprechenden Hinweise des Herstellers zur korrekten Anwendung, Reinigung und Wartung des Spacers beachten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthmatherapie erfolgt normalerweise in Stufen und das Ansprechen des Patienten sollte klinisch und über Lungenfunktionsprüfungen überwacht werden.

flutiform sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass

sie ihre Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthmasymptome immer zur Hand haben sollten.

Die prophylaktische Anwendung von flutiform bei anstrengungsinduziertem Asthma wurde nicht untersucht. Bei dieser Indikation sollte ein schnell wirksamer Bronchodilatator in Betracht gezogen werden.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihre flutiform-Erhaltungsdosis auch dann weiter anzuwenden, wenn sie beschwerdefrei sind.

Die Behandlung mit flutiform sollte nicht während einer Exazerbation oder während einer deutlichen Verschlechterung oder akuten Verstärkung des Asthmas begonnen werden.

Während einer Behandlung mit flutiform können schwerwiegende Asthma-abhängige unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie die Behandlung fortsetzen, aber sich an einen Arzt wenden müssen, wenn die Asthmasymptome nach Beginn der Behandlung mit flutiform weiterhin nicht unter Kontrolle sind oder sich verstärken.

flutiform sollte nicht zur Initialtherapie eines Asthmas angewendet werden.

Wenn zur Linderung von Asthmasymptomen zunehmend kurzwirksame Bronchodilatoren benötigt werden, wenn kurzwirksame Bronchodilatoren weniger wirksam oder unwirksam werden oder die Asthmasymptome persistieren, dann sollte der Patient so schnell wie möglich von einem Arzt untersucht werden, da jedes dieser Anzeichen auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle hinweist und die Behandlung möglicherweise geändert werden muss.

Eine plötzliche und progressive Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich und die betroffenen Patienten müssen dringend von einem Arzt untersucht werden. Dabei ist zu erwägen, die Kortikosteroidtherapie zu erhöhen. Ebenso müssen Patienten erneut ärztlich untersucht werden, bei denen die aktuelle Dosis flutiform keine adäquate Asthmakontrolle erzielt hat. Es ist eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie zu erwägen.

Sobald die Asthmasymptome unter Kontrolle sind, kann eine schrittweise Reduktion der flutiform-Dosis in Erwägung gezogen werden. Während der Dosisreduktion muss der Patient regelmäßig untersucht werden. flutiform sollte in der niedrigsten noch wirksamen Dosis eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit flutiform sollte bei Patienten mit Asthma nicht plötzlich beendet werden, da es zu Exazerbationen kommen kann. Die Behandlung sollte unter Aufsicht des verordnenden Arztes schrittweise abgeschlossen werden.

Eine Exazerbation der klinischen Asthmasymptome kann auf eine akute bakterielle Atemwegsinfektion zurückzuführen sein, deren Behandlung geeignete Antibiotika, eine Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids und einen kurzen Behandlungszyklus mit oralen Kortikosteroiden erfordert.

lich machen kann. Als Bedarfsmedikation sollte ein schnell wirksamer inhalativer Bronchodilatator eingesetzt werden. Wie alle Kortikosteroid-haltigen inhalativen Arzneimittel muss flutiform bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose, stummer Tuberkulose und solchen mit Pilz-, Virus- oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Derartige Infektionen müssen immer angemessen behandelt werden, wenn flutiform angewendet wird.

flutiform muss bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, nicht-korrigierter Hypokaliämie oder solchen mit Neigung zu niedrigen Kalium-Serumkonzentrationen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Hohe Dosen von Beta-2-Agonisten können potenziell eine schwere Hypokaliämie verursachen. Die hypokaliämische Gesamtwirkung kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Beta-2-Agonisten und Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie verursachen oder eine hypokaliämische Wirkung verstärken können, wie z. B. Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika, erhöht werden. Besondere Vorsicht ist bei instabilem Asthma mit schwankender Anwendung der bronchodilatatorischen Bedarfsmedikation, bei akutem schwerem Asthma (da das mit der Hypokaliämie verbundene Risiko durch eine Hypoxie verstärkt werden kann) und bei anderen Erkrankungen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für hypokaliämische Nebenwirkungen geboten. In diesen Situationen wird eine Überwachung der Kalium-Serumkonzentrationen empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit bestehender Verlängerung des QTc-Intervalls. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Wie bei allen Beta-2-Agonisten sind bei Patienten mit Diabetes mellitus zusätzliche Blutzuckerkontrollen zu erwägen.

Bei Umstellung von Patienten auf eine Behandlung mit flutiform ist besondere Vorsicht geboten, und zwar insbesondere dann, wenn es einen Grund zu der Annahme gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorherige systemische Steroidtherapie beeinträchtigt ist.

Wie auch bei anderen inhalativen Therapien kann es nach der Anwendung zu einem paradoxen Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von Giemen und Kurzatmigkeit kommen. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen inhalativen Bronchodilatator an und muss sofort behandelt werden. flutiform muss sofort abgesetzt, der Patient untersucht und falls erforderlich eine andere Behandlung begonnen werden.

Sehstörungen können nach systemischem und topischem Kortikosteroidgebrauch berichtet werden. Wenn ein Patient Symptome

wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen aufweist, sollte in Betracht gezogen werden, den Patienten an einen Augenarzt zu überweisen. Zu den möglichen Ursachen können Katarakt, Glaukom oder seltene Krankheiten wie die zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR) gehören, die nach der Anwendung von systemischen und topischen Kortikosteroiden berichtet wurden.

Wie bei allen inhalativen Kortikosteroiden kann es insbesondere unter hohen Dosen, die über einen längeren Zeitraum verordnet werden, zu systemischen Wirkungen kommen. Diese sind sehr viel weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Nebenwirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoid Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen Effekten und Verhaltensänderungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühle, Depression oder Reizbarkeit (vor allem bei Kindern). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht und das inhalative Kortikosteroid auf die niedrigste Dosis eingestellt wird, mit der eine effektive Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann.

Eine längerfristige Behandlung von Patienten mit hohen Dosen an inhalativen Kortikosteroiden kann zu einer Nebennierensuppression und akuten Nebennierenkrise führen. Kinder und Jugendliche <16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. In sehr seltenen Fällen wurden auch unter Fluticasonpropionat-Dosen zwischen 500 und unter 1.000 Mikrogramm Fälle von Nebennierensuppression und akuter Nebennierenkrise beschrieben. Situationen, die potenziell eine akute Nebennierenkrise triggern können, sind Traumen, Operationen, Infektionen oder eine schnelle Dosisreduktion. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch und können Anorexie, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Einschränkung des Bewusstseinsgrads, Hypoglykämie und Krampfanfälle umfassen. In Phasen hoher Belastung oder im Rahmen einer geplanten Operation ist eine zusätzliche systemische Kortikosteroidtherapie zu erwägen.

Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden minimieren, allerdings können Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, noch über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve aufweisen. Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen einer Kortikosteroid-Notfalltherapie benötigt haben, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben. In Notfällen und in besonderen Situationen, die wahrscheinlich mit einer erhöhten Belastung verbunden sind, ist immer an diese Möglichkeit einer verbleibenden Einschränkung zu denken und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss dann in Erwägung gezogen werden. Der Grad

der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann das Hinzuziehen eines Facharztes vor einem geplanten Eingriff erfordern. In Situationen mit möglicher Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte regelmäßig die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kontrolliert werden.

Das Risiko für systemische Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Fluticasonpropionat gemeinsam mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass das Dosieraerosol mit der Fixdosis-Kombination eine vorbeugende Behandlung ist und als solche für einen bestmöglichen Behandlungserfolg regelmäßig angewendet werden muss, auch wenn keine Symptome bestehen.

Die Anwendung eines Spacers kann die Lungendeposition erhöhen und potenziell die systemische Resorption und systemische unerwünschte Ereignisse verstärken.

Da die Anteile der Fluticason- und Formoterol-Dosis, die den systemischen Kreislauf erreichen, vorwiegend über eine Metabolisierung in der Leber eliminiert werden, ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass flutiform eine sehr geringe Menge an Ethanol enthält (ungefähr 1 mg pro Sprühstoß). Allerdings ist diese Ethanolmenge vernachlässigbar gering und stellt für die Patienten kein Risiko dar.

Die Anwendung von flutiform kann ein positives Ergebnis bei Anti-Doping-Tests verursachen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern, die eine längerfristige Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erhalten, wird eine regelmäßige Kontrolle der Körpergröße empfohlen. Bei Verlangsamung des Wachstums muss die Behandlung neu bewertet und versucht werden, die Dosis des inhalativen Kortikosteroids wenn möglich auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, die eine effektive Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhält. Darüber hinaus ist zu erwägen, den Patienten an einen Spezialisten für kindliche Atemwegserkrankungen zu überweisen.

Mögliche systemische Wirkungen, wie sie bei den Einzelkomponenten von flutiform berichtet wurden, sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierensuppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen. Bei Kindern können auch Angstgefühle, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, wie Hyperaktivität und Aggressivität auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen begrenzte Studiendaten zur Anwendung von flutiform bei Kindern unter 5 Jahren vor. Flutiform wird NICHT für die Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien mit flutiform durchgeführt.

flutiform enthält Natriumcromoglicat in nicht-pharmakologisch wirksamer Konzentration. Patienten sollten eine bestehende Cromoglicat-haltige Medikation nicht absetzen.

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von flutiform, ist ein CYP-3A4-Substrat. Es ist zu erwarten, dass die zeitgleiche Anwendung von CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nelfinavir, Saquinavir, Ketoconazol, Telithromycin, Cobicistat) mit flutiform das Risiko für systemische Nebenwirkungen erhöht. Die zeitgleiche Anwendung sollte daher vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko von derartigen Glukokortikoid-Nebenwirkungen. In diesen Fällen sind die Patienten hinsichtlich systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen zu überwachen.

Die EKG-Veränderungen und/oder eine Hypokaliämie, die sich aus der Verabreichung nicht-kaliumsparender Diuretika (wie Schleifen- oder Thiazid-Diuretika) ergeben können, können durch Beta-Agonisten akut verstärkt werden, insbesondere wenn die empfohlene Dosis des Beta-Agonisten überschritten wird. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Wirkung unbekannt ist, ist bei gleichzeitiger Anwendung eines Beta-Agonisten mit nicht-kaliumsparenden Diuretika Vorsicht geboten. Xanthin-Derivate und Glukokortikoide können eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken.

Darüber hinaus können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Verträglichkeit von Beta-2-Agonisten beeinträchtigen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern oder Substanzen mit vergleichbaren Eigenschaften wie Furozolidon und Procarbazin kann hypertensive Reaktionen auslösen.

Es besteht ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko bei Patienten, die begleitend eine Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer beta-adrenerger Arzneimittel hat eine potenziell additive Wirkung.

Eine bestehende Hypokaliämie bei mit Digitalis-Glykosiden behandelten Patienten kann das Arrhythmie-Risiko erhöhen.

Wie auch andere Beta-2-Agonisten muss Formoterolfumarat bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer (sowie in den zwei Wochen unmittelbar nach deren Absetzen) oder andere Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, wie Antipsychotika (auch Phenothiazine), Chinidin, Disopyramid, Procainamid und Antihistaminika, mit Vorsicht angewendet werden. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern, können

das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gabe zusätzlicher adrenerger Arzneimittel muss ungeachtet der Art ihrer Verabreichung mit Vorsicht erfolgen, da die erwartete sympathische Wirkung von Formoterol verstärkt werden kann.

Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker) und Formoterolfumarat können sich bei gemeinsamer Anwendung gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen. Betablocker können darüber hinaus bei Asthmapatienten einen schweren Bronchospasmus hervorrufen. Daher sollten Patienten mit Asthma normalerweise keine Betablocker erhalten und das beinhaltet auch Betablocker, welche als Augentropfen im Rahmen der Glaukomtherapie angewendet werden. Allerdings gibt es unter bestimmten Umständen, z. B. als Prophylaxe nach einem Myokardinfarkt, möglicherweise keine angemessene Alternative zur Anwendung von Betablockern bei Patienten mit Asthma. In dieser Situation können kardioselektive Betablocker in Erwägung gezogen werden, diese müssen aber mit Vorsicht verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat bei schwangeren Frauen, entweder alleine oder gemeinsam, aber aus separaten Inhalatoren, oder als die Fixdosen-Kombination flutiform angewendet, gibt es nur wenige Daten. Tiexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von flutiform während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen bei der Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Feten. In diesem Fall sollte die niedrigste effektive Dosis angewendet werden, die erforderlich ist, um eine adäquate Asthmakontrolle aufrechtzuerhalten.

Wegen der potenziellen Beeinflussung der Uteruskontraktibilität durch Beta-Agonisten sollte die Anwendung von flutiform zur Asthmatherapie während der Entbindung auf diejenigen Patientinnen begrenzt werden, bei denen der Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt werden oder die Behandlung mit flutiform unterbrochen beziehungsweise darauf verzichtet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau in Betracht zu ziehen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen einer flutiform-Behandlung auf die Fertilität vor. In tiexperimentellen Studien wurden nach Anwendung der einzelnen Wirkstoffe in klinisch relevanten Dosen keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

flutiform hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 5 enthält die Nebenwirkungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung unter flutiform auftraten, aufgeführt nach Systemorganklassen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Unmittelbar nach der Anwendung inhalativer Therapien kann paradoxer Bronchospasmus mit raschem Anstieg von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Paradoxer Bronchospasmus spricht auf Behandlung mit rasch wirksamen Bronchodilatoren an und sollte umgehend behandelt werden. flutiform sollte sofort abgesetzt werden. Nach einer Begutachtung des Patienten sollte gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Da flutiform sowohl Fluticasonpropionat als auch Formoterolfumarat enthält, kann das bei den einzelnen Wirkstoffen zu beobachtende Nebenwirkungsmuster auftreten. Die folgenden Nebenwirkungen können unter Fluticasonpropionat bzw. Formoterolfumarat auftreten, wurden aber während der klinischen Prüfung von flutiform nicht beobachtet:

Fluticasonpropionat: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Angioödem (vorwiegend facial und oropharyngeal), anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen können systemische Wirkungen inhalativer Kortikosteroide auftreten. Dazu gehören Cushing-Syndrom, cushingoides Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom, Blutergüsse, Hautatrophie und Infektionsneigung. Die Anpassungsfähigkeit an erhöhte Belastung kann beeinträchtigt sein. Allerdings sind die oben beschriebenen Nebenwirkungen unter inhalativen Kortikosteroiden sehr viel weniger wahrscheinlich als unter oralen Kortikosteroiden. Anhaltende Therapie mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide kann zu klinisch relevanter Nebennierensuppression und akuter Nebennierenkrise führen. In Situationen von besonderem Stress (Trauma, chirurgische Eingriffe, Infektion) kann eine zusätzliche Einnahme systemischer Kortikosteroide notwendig werden.



| Systemorganklasse | Unerwünschtes Ereignis | Häufigkeit |
|--|---|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Orale Kandidose Orale Pilzinfektionen Sinusitis | Selten |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperglykämie | Selten |
| Psychiatrische Erkrankungen | Schlafstörungen inkl. Schlaflosigkeit | Gelegentlich |
| | Ungewöhnliche Träume Agitation | Selten |
| | Psychomotorische Hyperaktivität, Angstgefühle, Depression, Aggressivität und Verhaltensänderungen (überwiegend bei Kindern) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen Tremor Benommenheit | Gelegentlich |
| | Dysgeusie | Selten |
| | | |
| Erkrankungen des Auges | Verschwommenes Sehen | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Vertigo | Selten |
| Herzerkrankungen | Palpitationen Ventrikuläre Extrasystolen | Gelegentlich |
| | Angina pectoris Tachykardie | Selten |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie | Selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Asthmaexazerbation Dysphonie Rachenreizung | Gelegentlich |
| | Dyspnoe Husten | Selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Mundtrockenheit | Gelegentlich |
| | Diarrhö Dyspepsie | Selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautausschlag | Gelegentlich |
| | Juckreiz | Selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Muskelspasmen | Selten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Periphere Ödeme Asthenie | Selten |

Formoterolfumarat: Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Pruritus, Exanthem), Verlängerung des QTc-Intervalls, Hypokaliämie, Übelkeit, Myalgie, Anstieg der Laktatkonzentration im Blut. Die Behandlung mit Beta-2-Agonisten wie Formoterol kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern führen.

Bei Patienten, die inhalatives Natriumcromoglicat als Wirkstoff anwendeten, wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Auch wenn flutiform nur eine geringe Konzentration an Natriumcromoglicat als Hilfsstoff enthält, ist nicht bekannt, ob Überempfindlichkeitsreaktionen dosisabhängig sind.

Im unwahrscheinlichen Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber der Behandlung mit flutiform, sollte eine Behandlung gemäß allgemeinem Standard erfolgen. Diese kann den Gebrauch von Antihistaminika sowie andere Behandlungen beinhalten. Es kann erforderlich sein flutiform unverzüglich abzusetzen und eine alternative Asthmatherapie einzuleiten.

Dysphonie und Kandidose können durch Gurgeln oder Mundspülungen mit Wasser oder auch durch Zahnputzen nach der Gabe des Produktes entgegengewirkt werden. Während der Behandlung mit flutiform kann die symptomatische Behandlung von Kandidosen mit lokalen Antimykotika erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Wirkungen, wie sie bei den Einzelkomponenten von flutiform berichtet wurden, sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierensuppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen. Bei Kindern können auch Angstgefühle, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, wie Hyperaktivität und Aggressivität, auftreten. Studien, die mit flutiform durchgeführt wurden, zeigten ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie die Monotherapie mit Fluticason bei Kindern im Alter von 5–12 Jahren und wie die Therapie mit Fluticason/Salmeterol bei Kindern im Alter von 4–12 Jahren. Eine Langzeitbehandlung mit flutiform über 24 Wochen bei 208 Kindern ergab keine Hinweise für eine Wachstumsverzögerung oder eine Nebennierensup-

pression. In einer anderen pharmakodynamischen Studie bei Kindern im Alter von 5–12 Jahren zeigte die Behandlung mit flutiform einen ähnlichen Effekt auf die mittels Knemometrie gemessene Wachstumsgeschwindigkeit des Unterschenkels wie eine Fluticason-Monotherapie über 2 Wochen.

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

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu Überdosierungen mit flutiform vor. Im Folgenden sind die Daten zu Überdosierungen der beiden Einzelsubstanzen angegeben:

Formoterolfumarat:

Eine Überdosierung mit Formoterol wird wahrscheinlich eine Verstärkung typischer Wirkungen von Beta-2-Agonisten zur Folge haben. In diesem Fall können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Angina pectoris, Hypertonie oder Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, verlängertes QTc-Intervall, Kopfschmerzen, Tremor, Nervosität, Muskelkrämpfe, Mundtrockenheit, Insomnie, Müdigkeit, Unwohlsein, Krampfanfälle, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Übelkeit und Erbrechen.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Formoterol besteht aus dem Absetzen der Medikation und der Einleitung einer angemessenen symptomatischen und/oder supportiven Therapie. Wenn als Gegenmaßnahme die vorsichtige Anwendung kardio-selektiver Betablocker in Erwägung gezogen wird, ist zu beachten, dass diese einen Bronchospasmus induzieren können. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Aussage über den Nutzen einer Dialyse im Fall einer Überdosierung mit Formoterol zulassen. Eine kardiale Überwachung wird empfohlen.

Wenn die Behandlung mit flutiform wegen einer Überdosierung der Beta-Agonisten-Komponente beendet werden muss, ist an eine angemessene Steroidersatztherapie zu denken. Die Kalium-Serumkonzentration sollte überwacht werden, da eine Hypokaliämie auftreten kann. Es sollte eine Kaliumsubstitution in Erwägung gezogen werden.

Fluticasonpropionat:

Eine akute Überdosierung mit Fluticasonpropionat verursacht in der Regel keine klinischen Probleme. Die einzige schädliche Nebenwirkung nach Inhalation einer großen Menge des Arzneimittels über einen kurzen Zeitraum ist eine Unterdrückung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse. Die Funktion der

HPA-Achse erholt sich in der Regel innerhalb weniger Tage, was sich an den Cortisol-Plasmakonzentrationen verifizieren lässt. Die Behandlung mit dem inhalativen Kortikosteroid sollte in empfohlener Dosierung fortgesetzt werden, um das Asthma zu kontrollieren.

Es gibt Berichte über seltene Fälle von akuter Nebennierenkrise. Kinder und Jugendliche <16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. Die Symptome können unspezifisch sein (Anorexie, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie). Typische Symptome einer Nebennierenkrise sind Bewusstseinsminderung, Hypoglykämie und/oder Krampfanfälle.

Nach chronischer Anwendung sehr hoher Dosen können eine Atrophie der Nebennierenrinde und eine Suppression der HPA-Achse auftreten. Möglicherweise muss die Nebennierenreserve überwacht werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung einer chronischen Überdosierung können in Situationen mit erhöhter Belastung orale oder systemische Kortikosteroide erforderlich sein. Alle Patienten, bei denen der Verdacht auf eine chronische Überdosierung besteht, sollten wie auch steroidabhängige Patienten mit einer geeigneten Erhaltungsdosis eines systemischen Kortikosteroids behandelt werden. Nach der Stabilisierung sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid in der für die Symptomkontrolle empfohlenen Dosierung fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK11

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

flutiform enthält sowohl Fluticasonpropionat als auch Formoterolfumarat. Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der beiden Einzelkomponenten beschrieben. Die Arzneimittel repräsentieren zwei Arzneimittelklassen (ein synthetisches Kortikosteroid und einen selektiven, langwirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten) und wie auch bei anderen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten wird eine additive Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung in den Lun-

gen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat ist ein langwirksamer selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist (Beta-2-Agonist). Inhalatives Formoterolfumarat wirkt lokal als Bronchodilatator in den Lungen. Die bronchodilatative Wirkung tritt schnell innerhalb von 1–3 Minuten ein und die Wirkdauer beträgt nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

flutiform

In 12-wöchigen klinischen Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen verbesserte die zusätzliche Gabe von Formoterol zu Fluticasonpropionat die Asthmasymptome und die Lungenfunktion und verminderte Exazerbationen. Die therapeutische Wirkung von flutiform war stärker als die von Fluticasonpropionat allein. Es gibt keine Langzeitdaten, welche flutiform mit Fluticasonpropionat vergleichen.

In einer 8-wöchigen klinischen Studie war die Wirkung von flutiform auf die Lungenfunktion der durch die Kombination aus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat über separate Inhalatoren erzielten Wirkung mindestens gleichwertig. Vergleichende Langzeitdaten von flutiform versus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat sind nicht verfügbar. In Studien mit Beobachtungszeiträumen von bis zu 12 Monaten an erwachsenen und jugendlichen Patienten gab es keine Hinweise auf eine Abschwächung der therapeutischen Wirkung von flutiform.

Bei Symptom-basierten Endpunkten zeigte sich eine tendenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung für flutiform mit zunehmendem Nutzen der hohen versus niedrigen flutiform-Dosen besonders bei Patienten mit schwererem Asthma.

Kinder

In einer 12-wöchigen doppelblinden Studie wurden 512 Kinder im Alter von 5–11 Jahren zu flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich), zu Fluticason/Salmeterol oder zu einer Fluticason-Monotherapie randomisiert. Flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) war der Fluticason-Monotherapie überlegen und der Kombination Fluticason/Salmeterol nicht unterlegen bezogen auf die Veränderungen zur Baseline in Pre-Dose FEV1 zu Post-Dose FEV1 über einen Zeitraum von 12 Wochen und dem 4-Stunden-FEV1 AUC-Wert in Woche 12. Im Behandlungszeitraum von 12 Wochen war die Anwendung von flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) der Fluticason-Monotherapie nicht überlegen bezogen auf die Veränderung der Pre-Dosierung FEV1 im Behandlungszeitraum von 12 Wochen, aber der Kombination Fluticason/Salmeterol nicht unterlegen für den gleichen Endpunkt.

In einer zweiten 12-wöchigen pädiatrischen Studie mit anschließender 6-monatiger Verlängerungsphase erhielten 210 Kinder im Alter von 4–12 Jahren eine Erhaltungsdosis von flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikro-

gramm zweimal täglich) oder Fluticason/Salmeterol. Flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) war der Kombination Fluticason/Salmeterol nicht unterlegen. 205 Patienten schlossen im Anschluss die 6-monatige Verlängerungsphase ab, während dieser war flutiform (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) sicher und gut verträglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluticasonpropionat:

Resorption

Die systemische Resorption von inhalativ verabreichtem Fluticasonpropionat erfolgt überwiegend über die Lungen und erwies sich über den Dosisbereich von 500 bis 2.000 Mikrogramm als dosislinear. Die Resorption erfolgt zunächst schnell und dann anhaltend.

Veröffentlichte Studien mit oraler Anwendung von markiertem und nicht-markiertem Arzneimittel zeigten, dass die absolute orale systemische Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat aufgrund einer Kombination aus unvollständiger Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und extensivem First-Pass-Metabolismus zu vernachlässigen ist (< 1%).

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Fluticasonpropionat umfangreich im Körper verteilt. Die initiale Verteilungsphase von Fluticasonpropionat ist schnell und steht im Einklang mit der hohen Lipidlöslichkeit und Gewebefixierung. Das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 4,2 l/kg. Der prozentuale Anteil von Fluticasonpropionat, der an Plasmaproteine des Menschen gebunden wird, beträgt durchschnittlich 91%. Fluticasonpropionat wird schwach und reversibel an Erythrozyten und in nicht relevantem Umfang an humanes Transcortin gebunden.

Biotransformation

Fluticasonpropionat hat eine hohe Gesamtclearance (im Mittel 1.093 ml/min), wobei die renale Clearance weniger als 0,02% der Gesamtclearance ausmacht. Die sehr hohe Clearance weist auf eine extensive hepatische Clearance hin. Der einzige beim Menschen nachgewiesene zirkulierende Metabolit ist das 17 β -Carbonsäurederivat von Fluticasonpropionat, das über die Cytochrom-P450-3A4-Isoform-Subfamilie (CYP 3A4) gebildet wird. Dieser Metabolit hat *in vitro* eine geringere Affinität (etwa 1/2.000) als die Muttersubstanz für den Glukokortikoidrezeptor im Zytosol der menschlichen Lunge. Andere *in vitro* mit Hilfe von kultivierten humanen Hepatomzellen nachgewiesene Metabolite wurden beim Menschen nicht gefunden.

Elimination

87–100% einer oralen Dosis werden im Stuhl ausgeschieden, davon bis zu 75% als Muttersubstanz. Es gibt einen nicht-aktiven Hauptmetaboliten.

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Fluticasonpropionat eine polyexponentielle Kinetik und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 7,8 Stunden. Weniger als 5% einer radioaktiv markierten Dosis werden als Metabolite im Urin ausgeschieden,

der Rest als Muttersubstanz und Metabolite im Stuhl.

Formoterolfumarat:

Daten zur Plasmapharmakokinetik von Formoterol wurden an gesunden Probanden nach Inhalation von Dosen oberhalb des empfohlenen Bereichs und bei COPD-Patienten nach Inhalation therapeutischer Dosen gewonnen.

Resorption

Formoterol wurde nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm Formoterolfumarat durch gesunde Probanden schnell ins Plasma resorbiert und erreichte innerhalb von 5 Minuten nach der Inhalation eine maximale Konzentration von 91,6 pg/ml. Bei Patienten mit COPD, die 12 Wochen lang mit Formoterolfumarat 12 oder 24 Mikrogramm BID behandelt wurden, lagen die Formoterol-Plasmakonzentrationen 10 Minuten, 2 Stunden und 6 Stunden nach der Inhalation zwischen 4,0 und 8,9 pg/ml bzw. 8,0 und 17,3 pg/ml.

Untersuchungen zur kumulativen Exkretion von Formoterol und/oder seinem (R,R)- und (S,S)-Enantiomer im Urin nach Inhalation einer Trockenpulver- (12–96 Mikrogramm) oder Aerosol-Formulierung (12–96 Mikrogramm) zeigten, dass die Resorption linear mit der Dosis anstieg.

Nach 12-wöchiger Verabreichung von zweimal täglich 12 Mikrogramm oder 24 Mikrogramm Formoterol-Pulver nahm die Exkretion von unverändertem Formoterol im Urin bei erwachsenen Patienten mit Asthma um 63–73 %, bei erwachsenen Patienten mit COPD um 19–38 % und bei Kindern um 18–84 % zu, was auf eine mäßige und selbstlimitierende Akkumulation von Formoterol im Plasma nach wiederholter Verabreichung hinweist.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 % (34 % primär an Albumin).

In dem durch therapeutische Dosen erreichten Konzentrationsbereich kommt es nicht zur Sättigung der Bindungsstellen. Die für die Bestimmung der Plasmaproteinbindung eingesetzten Formoterol-Konzentrationen lagen über den nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm im Plasma auftretenden Konzentrationen.

Biotransformation

Formoterol wird primär über eine Metabolisierung eliminiert, wobei der wichtigste Weg der Biotransformation die direkte Glucuronidierung ist. Ein zweiter Weg ist die O-Demethylierung und nachfolgende weitere Glucuronidierung. Weniger wichtige Metabolisierungswege sind die Sulfatkonjugation von Formoterol und die Deformylierung mit anschließender Sulfatkonjugation. Es gibt mehrere Isoenzyme, die die Glucuronidierung (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 und 2B15) und O-Demethylierung (CYP 2D6, 2C19, 2C9 und 2A6) von Formoterol katalysieren, so dass das Potenzial für metabolische Arzneimittelwechselwirkungen niedrig ist. Formoterol hatte in therapeutisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf Cytochrom-P450-Isoenzyme. Die Kinetik von Formoterol ist nach einmaliger und

wiederholter Verabreichung vergleichbar, was auf das Fehlen einer Autoinduktion oder -inhibition des Metabolismus hinweist.

Elimination

Bei Patienten mit Asthma oder COPD, die 12 Wochen lang mit zweimal täglich 12 oder 24 Mikrogramm Formoterolfumarat behandelt wurden, wurden etwa 10 % bzw. 7 % der Dosis als unverändertes Formoterol im Urin nachgewiesen. Bei Kindern mit Asthma wurden nach mehrfacher Anwendung von 12 und 24 Mikrogramm etwa 6 % der Dosis als unverändertes Formoterol im Urin ausgeschieden. Nach Einzeldosen (12 bis 120 Mikrogramm) bei gesunden Probanden und einmaliger und wiederholter Anwendung bei Patienten mit Asthma machten das (R,R)- und (S,S)-Enantiomer 40 % bzw. 60 % des im Urin nachgewiesenen unveränderten Formoterols aus. Nach einmaliger oraler Anwendung von ³H-Formoterol wurden 59–62 % der Dosis im Urin und 32–34 % im Stuhl nachgewiesen. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Daten zur Plasmakinetik und Exkretionsrate von Formoterol im Urin nach inhalativer Anwendung bei gesunden Probanden weisen auf eine biphasische Elimination mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit des (R,R)- und (S,S)-Enantiomers von 13,9 bzw. 12,3 Stunden hin. Die maximale Exkretion wird schnell innerhalb von 1,5 Stunden erreicht.

Etwa 6,4–8 % der Dosis wurden in Form von unverändertem Formoterol im Urin nachgewiesen, wobei das (R,R)- und (S,S)-Enantiomer 40 % bzw. 60 % ausmachten.

flutiform – Fluticasonpropionat/Formoterolfumarat-Kombination

Eine Reihe von Studien untersuchte die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat aus flutiform im Vergleich zu den Einzelkomponenten bei gemeinsamer und separater Verabreichung.

Es sind sehr große Schwankungen sowohl innerhalb der als auch zwischen den Pharmakokinetik-Studien zu verzeichnen, allerdings zeigt sich ein allgemeiner Trend dahingehend, dass die systemische Exposition mit Fluticason und Formoterol aus der Fixkombination von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat geringer ist als bei gemeinsamer Verabreichung der Einzelkomponenten.

Pharmakokinetische Äquivalenz zwischen flutiform und den Monoprodukten der Einzelsubstanzen wurde nicht gezeigt. Vergleichende Langzeitdaten von flutiform versus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat sind nicht verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption

Flutiform – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat in Form von 2 Sprühstößen flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat von gesunden Probanden schnell ins Plasma resorbiert und erreichte innerhalb von 45 Minuten nach der Inhalation eine mittlere maximale Fluticason-Plas-

makonzentration von 32,8 pg/ml. Bei Patienten mit Asthma, die Einzeldosen Fluticasonpropionat aus flutiform erhielten, wurden unter 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstöße flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm) und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstöße flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm) innerhalb von 20 Minuten und 30 Minuten mittlere maximale Plasmakonzentrationen von 15,4 pg/ml bzw. 27,4 pg/ml erzielt.

In Studien mit mehrfacher Anwendung bei gesunden Probanden führten flutiform-Dosen von 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm, 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm zu mittleren maximalen Fluticason-Plasmakonzentrationen von 21,4 pg/ml, 25,9 pg/ml bis 34,2 pg/ml bzw. 178 pg/ml. Die Daten für die Dosen mit 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm wurden durch Anwendung eines Dosieraerosols ohne Spacer und die Daten für die Dosis 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm unter Anwendung eines Dosieraerosols mit Spacer erhalten. Die Verwendung eines AeroChamber Plus®-Spacers erhöht die mittlere systemische Bioverfügbarkeit (die der pulmonalen Resorption entspricht) von Fluticason gegenüber der Inhalation von flutiform ohne Spacer bei gesunden Probanden um 35 %.

Flutiform – Formoterolfumarat

Nach einer Einzeldosis flutiform bei gesunden Probanden führte eine Dosis von 20 Mikrogramm Formoterolfumarat aus 2 Sprühstößen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm innerhalb von 6 Minuten nach der Inhalation zu einer mittleren maximalen Formoterol-Plasmakonzentration von 9,92 pg/ml. Nach mehrfacher Anwendung führten 20 Mikrogramm Formoterolfumarat aus 2 Sprühstößen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm zu einer mittleren maximalen Formoterol-Plasmakonzentration von 34,4 pg/ml.

Die Verwendung eines AeroChamber Plus®-Spacers erniedrigt die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von Formoterol gegenüber der Inhalation von flutiform ohne Spacer bei gesunden Probanden um 25 %. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die verminderte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt bei Anwendung des Spacers zurückzuführen, die dem erwarteten korrespondierenden Anstieg der pulmonalen Resorption entgegenwirkt.

Verteilung

Es liegen derzeit keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat speziell nach Inhalation von flutiform vor.

Biotransformation

Es liegen derzeit keine Daten zur Metabolisierung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat speziell nach Inhalation von flutiform vor.

Elimination

Fluticasonpropionat

Nach Inhalation von 2 Sprühstößen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm hat Fluticasonpropionat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 14,2 h.

Formoterolfumarat

Nach Inhalation von 2 Sprühstößen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm hat Formoterolfumarat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 6,5 h. Weniger als 2% einer Einzeldosis Formoterolfumarat aus flutiform werden im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierstudien mit in Kombination oder einzeln verabreichtem Formoterolfumarat und Fluticasonpropionat beobachtete Toxizität bestand hauptsächlich aus Wirkungen in Zusammenhang mit einer übergesteigerten pharmakologischen Aktivität. Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System waren auf die Verabreichung von Formoterol zurückzuführen und umfassten Hyperämie, Tachykardie, Arrhythmien und Myokardläsionen. Nach Verabreichung der Kombination wurden weder eine Zunahme toxischer Wirkungen noch unerwartete Befunde beobachtet.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen mit flutiform bestätigten die bekannten embryo-fetalen Wirkungen der beiden Einzelkomponenten einschließlich von fetaler Wachstumsretardierung, unvollständiger Ossifikation, Embryoletalität, Gaumenspalten, Ödemen und Skelettveränderungen. Diese Wirkungen wurden bei geringeren Expositionen beobachtet als bei der mit der maximal empfohlenen klinischen Dosis zu erwartenden Exposition. Bei sehr hoher systemischer Exposition mit Formoterol wurde eine geringfügig reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten festgestellt.

Weder Formoterolfumarat noch Fluticasonpropionat waren einzeln getestet in *in-vitro*- und *in-vivo*-Standardtests genotoxisch. Mit der Kombination wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt. Für Fluticasonpropionat wurde kein kanzerogenes Potenzial festgestellt. Bei weiblichen Mäusen und Ratten wurde nach Verabreichung von Formoterol eine geringfügige Zunahme der Inzidenz gutartiger Tumore der Geschlechtsorgane beobachtet. Diese Wirkung bei Nagern wird als Klasseneffekt nach langer Exposition mit hochdosierten Beta-2-Agonisten angesehen und lässt nicht auf ein potenzielles kanzerogenes Risiko beim Menschen schließen.

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Studien mit HFA 227 keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafuran
Natriumcromoglicat (Ph. Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach Öffnen der Siegel folie.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass sich das Dosieraerosol, wenn es Gefrieremperaturen ausgesetzt war, 30 Minuten lang bei Raumtemperatur erwärmen und anschließend neu für den Gebrauch vorbereitet werden muss (siehe Abschnitt 4.2). Der Behälter enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Nicht Temperaturen über 50°C aussetzen. Nicht durchlöchern, aufbrechen oder verbrennen, auch wenn der Behälter leer zu sein scheint.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 Sprühstöße je Dosieraerosol

Der Inhalator ist weiß und hat eine graue, integrierte Dosisanzeige und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem unter Druck stehenden Behälter aus Aluminium, der mit einem standardisierten Dosierventil verpresst ist. Der Druckgasbehälter ist in einen Inhalator (aus Polypropylen) mit Handauslösung („Press and Breathe“) eingesetzt, der eine Schutzkappe über dem Mundstück (ebenfalls aus Polypropylen) und eine integrierte Dosisanzeige besitzt, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße angibt. Jedes Dosieraerosol gibt 120 Sprühstöße ab. Das Dosieraerosol ist in einer Hülle aus Aluminiumfolie-Laminat versiegelt und in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

1 Dosieraerosol (120 Sprühstöße)
Bündelpackung mit 3 x 1 Dosieraerosol (120 Sprühstöße)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen an die Entsorgung.

Bitte entnehmen Sie detaillierte Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81898.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.07.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.02.2018

10. STAND DER INFORMATION

10/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Kombination in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:
– Gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
– E-Mail: medinfo@mundipharma.de
– Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt