

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

flutiform® k-haler® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

flutiform® k-haler® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

50 Mikrogramm Fluticason-17-propionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 46 Mikrogramm Fluticason-17-propionat/4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

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 blassgrauen atemzuggesteuerten Inhalator eingesetzt, der eine integrierte Dosisanzeige und eine orangefarbene Schutzkappe über dem Mundstück hat.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Die Fixkombination aus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat (flutiform k-haler) 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 inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten ausreichend eingestellt sind

flutiform k-haler wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Patienten müssen in die Anwendung des Inhalators eingewiesen werden. Darüber hinaus sollte ihr Asthma bronchiale regelmäßig von einem Arzt beurteilt werden, damit jeweils die optimale Wirkstärke von flutiform k-haler angewendet und die Dosis

nicht ohne ärztliche Anordnung geändert wird. Die Dosis sollte auf die niedrigste Dosis titriert werden, bei der noch eine effektive Symptomkontrolle aufrechterhalten wird. Wenn die Asthmakontrolle mit der niedrigsten Wirkstärke von flutiform k-haler bei zweimaliger Anwendung pro Tag erreicht ist, sollte die Behandlung neu bewertet und geprüft werden, ob der Patient künftig mit einem inhalativen Kortikosteroid allein behandelt werden kann. Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass die Dosis auf die niedrigste Dosis titriert werden sollte, bei der eine effektive Kontrolle der Symptome aufrechterhalten wird. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten äußerst wichtig.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von flutiform k-haler bei Patienten mit COPD vor. flutiform k-haler sollte daher nicht bei Patienten mit COPD angewendet werden.

Die Patienten sollten diejenige Wirkstärke von flutiform k-haler erhalten, welche die für den Schweregrad ihrer Erkrankung geeignete Menge an Fluticasonpropionat enthält. Anmerkung: flutiform k-haler 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß ist für Erwachsene und Jugendliche mit schwerem Asthma nicht geeignet. Der verschreibende Arzt sollte berücksichtigen, dass bei Asthma-Patienten ungefähr die Hälfte der Tagesdosis (in Mikrogramm) von Fluticasonpropionat genauso wirksam ist wie manche anderen inhalativen Steroide. Wenn ein Patient eine Dosis außerhalb des empfohlenen Dosisschemas benötigt, sollten entweder geeignete Dosen des Beta-2-Agonisten und des inhalativen Kortikosteroids über separate Inhalatoren oder angemessene Dosen des inhalativen Kortikosteroids als Monotherapie verschrieben werden.

flutiform k-haler wird über einen atemzuggesteuerten („breath-triggered“) Druckgas-Inhalator (pressurised metered dose inhaler, pMDI) mit integrierter Dosisanzeige verabreicht. Jeder Inhalator liefert mindestens 120 Sprühstöße (60 Dosen).

##### Empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße) von flutiform k-haler 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension, die normalerweise morgens und abends verabreicht werden.

Ist das Asthma des Patienten weiterhin schlecht kontrolliert, kann die Gesamttagesdosis des inhalativen Kortikosteroids weiter erhöht werden, indem eine höhere Stärke dieses Kombinationspräparats angewendet wird – d. h. flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension – zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße).

##### Nur für Erwachsene

Ist das Asthma weiterhin schlecht kontrolliert, kann die Gesamttagesdosis dieser Fixkombination weiter erhöht werden, indem vom atemzuggesteuerten flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß auf die höhere Wirkstärke des handausgelösten („press-and-breathe“) flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß, mit einer Dosis von zweimal täglich

zwei Inhalationen (Sprühstöße) umgestellt wird.

##### Kinder unter 12 Jahren:

Die Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren sind auf den handausgelösten Inhalator begrenzt und beziehen sich nicht auf diesen atemzuggesteuerten Inhalator (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3). Keine der Wirkstärken von flutiform k-haler Druckgasinhalation, Suspension, wird für Kinder unter 12 Jahren empfohlen; flutiform k-haler soll in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

##### Besondere Patientengruppen:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für die Anwendung von flutiform k-haler bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2.). Diese Patienten sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste Dosis verabreicht wird, die die Symptome wirksam unter Kontrolle hält. 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 Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

##### Allgemeine Informationen:

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

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

Patienten, die flutiform k-haler 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 k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß zweimal täglich.

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

##### Art der Anwendung

flutiform k-haler ist zur Inhalation bestimmt.

Um die korrekte Zufuhr des Arzneimittels zu gewährleisten, muss dem Patienten von

einem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt werden, wie der Inhalator korrekt angewendet wird. Die korrekte Anwendung des Inhalators 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.

Der Inhalator verfügt über einen integrierten Dosiszähler, der die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße herunterzählt. Dieser Dosiszähler hat eine Farbkodierung. Wenn weniger als 28 Sprühstöße (Hübe) verbleiben, beginnt der Dosiszähler rot zu werden. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er dann für eine Folgeverordnung seinen Arzt kontaktieren muss. Der Inhalator sollte nicht mehr angewendet werden, wenn der Dosiszähler „0“ anzeigt oder vollständig rot geworden ist.

#### Inbetriebnahme des Inhalators

Vor der ersten Anwendung des Inhalators oder wenn der Inhalator über drei oder mehr Tage nicht angewendet wurde, muss er für den Gebrauch vorbereitet werden:

- Der Inhalator muss vor jedem Sprühstoß gut geschüttelt werden.
- Der Inhalator muss vom Gesicht weggerichtet werden. Ein Sprühstoß wird ausgelöst, indem die orangefarbene Schutzkappe des Mundstücks soweit wie möglich geöffnet und anschließend wieder vollständig verschlossen wird. Beim Schließen des Mundstücks wird automatisch ein Sprühstoß (Hub) des Arzneimittels freigesetzt. Dies muss 4-mal durchgeführt werden.

Wenn der Inhalator fallen gelassen wird, Gefrieremperaturen ausgesetzt war (siehe Abschnitt 6.4) oder die Schutzkappe des Mundstücks länger als 10 Minuten offengelassen wurde, muss einmal ein Sprühstoß ausgelöst werden, indem die Schutzkappe des Mundstücks möglichst weit geöffnet und anschließend wieder geschlossen wird.

Wenn möglich sollte der Patient bei der Anwendung des Inhalators stehen oder aufrecht sitzen.

#### Vorgehen des Patienten bei der Anwendung des Inhalators:

1. Der Inhalator muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass der Inhalt des Inhalators gleichmäßig gemischt ist.
2. So langsam und tief wie möglich ausatmen.
3. Den Inhalator senkrecht halten, die orangefarbene Schutzkappe über dem Mundstück vollständig öffnen und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Nicht auf das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch das Mundstück einatmen, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen.
5. Der Patient sollte bei angehaltenem Atem das Mundstück aus dem Mund entfernen und die Schutzkappe des Mundstücks schließen. Anschließend sollte er weiterhin den Atem anhalten, solange es ihm problemlos möglich ist. Der Patient darf nicht in den Inhalator ausatmen. Wenn der Inhalator beim

Schließen der Schutzkappe des Mundstücks einen Sprühstoß freisetzt, hat der Patient seine Medikation nicht erhalten und sollte die Schritte 1 bis 5 wiederholen.

6. Für den zweiten Sprühstoß den Inhalator senkrecht halten und anschließend die Schritte 1 bis 5 wiederholen.

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

### 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 k-haler sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er seine Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthmasymptome immer zur Hand haben sollten.

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, ihre flutiform k-haler-Erhaltungsdosis auch dann weiter anzuwenden, wenn sie beschwerdefrei sind.

Die Behandlung mit flutiform k-haler sollte nicht während einer Exazerbation oder während einer deutlichen Verschlimmerung oder akuten Verstärkung des Asthmas begonnen werden.

Während einer Behandlung mit flutiform k-haler 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 k-haler weiterhin nicht unter Kontrolle sind oder sich verstärken.

flutiform k-haler 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, wenn die aktuelle Dosis von flutiform k-haler keine adäquate Asthmakontrolle erzielt hat. Es ist eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie zu erwägen.

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

Die Behandlung mit flutiform k-haler sollte bei Patienten mit Asthma nicht plötzlich beendet werden, da es zu Exazerbationen kommen kann. Die Behandlung sollte unter Aufsicht des verordnenden Arztes schrittweise ausgeschlichen 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 erforderlich machen kann. Als Bedarfsmedikation sollte ein schnell wirksamer inhalativer Bronchodilatator eingesetzt werden. Wie alle Kortikosteroid-haltigen inhalativen Arzneimittel sollte flutiform k-haler bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose, stummer Tuberkulose und Patienten mit Pilz-, Virus- oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Derartige Infektionen müssen immer angemessen behandelt werden, wenn flutiform k-haler angewendet wird.

flutiform k-haler sollte bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, nicht-korrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten 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 eine potenziell schwerwiegende 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 wechselnder Anwendungshäufigkeit der bronchodilatatorischen Bedarfsmedikation, bei akutem schwerem Asthma (da das Risiko einer Hypokaliämie 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 QT<sub>c</sub>-Intervalls. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls induzieren.

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 k-haler ist besondere Vorsicht geboten, insbesondere dann, wenn es 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 k-haler 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, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen und verhaltensbezogenen Effekten wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühle, Depression oder Aggressivität (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  $\geq 1.000$  Mikrogramm/Tag) anwenden, können ein besonders hohes Risiko haben. In sehr seltenen Fällen wurden auch unter Fluticasonpropionat-Dosen zwi-

schen 500 und unter 1.000 Mikrogramm Fälle von Nebennierensuppression und akuter Nebennierenkrise beschrieben. Situationen, die potenziell eine akute Nebennierenkrise auslösen können, sind Traumata, Operationen, Infektionen oder eine schnelle Dosisreduktion. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch und können Appetitlosigkeit, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Einschränkung des Bewusstseinsgrads, Hypoglykämie und Krampfanfälle umfassen. In Phasen hoher Stressbelastung 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 (HPA)-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 die Anwendung des Inhalators mit dieser Fixkombination eine vorbeugende Behandlung ist und als solche für einen bestmöglichen Behandlungserfolg regelmäßig angewendet werden muss, auch wenn keine Symptome bestehen.

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.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass flutiform k-haler 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 k-haler 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 k-haler 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).

Für die Anwendung dieser Fixkombination bei Kindern unter 12 Jahren liegen nur klinische Daten für die Verabreichung über den handausgelösten Inhalator vor. Bis weitere Daten zu diesem atemzuggesteuerten Inhalator vorliegen, wird der flutiform k-haler daher NICHT für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen.

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

Es wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien mit flutiform k-haler durchgeführt.

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

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von flutiform k-haler, 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) mit flutiform k-haler das Risiko für systemische Glukokortikoid-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-Sympathomimetika beeinträchtigen.



Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminooxidasehemmern 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 kann eine potenziell additive Wirkung haben.

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

Wie auch andere Beta-2-Agonisten sollte Formoterolfumarat bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva, Monoaminooxidasehemmer (sowie in den zwei Wochen unmittelbar nach deren Absetzen) oder andere Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, wie Antipsychotika (auch Phenothiazine), Chinidin, Disopyramid, Procainamid und Antihistaminika, mit Vorsicht angewendet werden. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT<sub>c</sub>-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. 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 sollten aber mit Vorsicht verabreicht werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat bei Schwangeren gibt es nur wenige Daten (sowohl für die Einzelwirkstoffe als auch für beide Wirkstoffe gemeinsam, entweder mit separaten Inhalatoren verabreicht oder als Fixkombination flutiform k-haler angewendet). Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von flutiform k-haler 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 Fetus. In diesem Fall sollte die nied-

rigste effektive Dosis angewendet werden, die erforderlich ist, um eine adäquate Asthmakontrolle aufrecht zu erhalten.

Wegen der Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Uteruskontraktilität durch Beta-Agonisten sollte die Anwendung von flutiform k-haler 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 darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit flutiform k-haler unterbrochen oder beendet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen einer Behandlung mit flutiform k-haler auf die Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden nach Anwendung der ein-

zelnen 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 k-haler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung unter flutiform k-haler auftraten, sind nachfolgend nach Systemorganklasse aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

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

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

Da flutiform k-haler 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 k-haler nicht beobachtet:

**Fluticasonpropionat:** Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz, Angioödem (vorwiegend fazial und oropharyngeal), anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen können systemische Wirkungen inhalativer Kortikosteroide auftreten. Dazu gehören Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche 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 systemischen Wirkungen unter inhalativen Kortikosteroiden sehr viel weniger wahrscheinlich als unter oralen Kortikosteroiden. Eine längere Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide kann zu klinisch relevanter Nebennierensuppression und akuter Nebennierenkrise führen. In Situationen von besonderem Stress (Trauma, chirurgische Eingriffe, Infektion) können zusätzliche systemische Kortikosteroide benötigt werden.

**Formoterolfumarat:** Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Juckreiz, Exanthem), Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 k-haler 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 k-haler sollte eine Standardbehandlung wie bei anderen Überempfindlichkeitsreaktionen begonnen werden, die Antihistaminika und andere Behandlungen beinhalten kann. Es kann erforderlich sein, flutiform k-haler unverzüglich abzusetzen und eine alternative Asthmatherapie einzuleiten.

Dysphonie und Kandidose können durch Gurgeln oder Mundspülungen mit Wasser oder auch durch Zähneputzen nach der Gabe des Arzneimittels entgegengewirkt werden. Während der Behandlung mit flutiform k-haler kann die symptomatische Behandlung von Kandidosen mit lokal anzuwendenden Antimykotika erfolgen.

#### Kinder und Jugendliche

Mögliche systemische Wirkungen, wie sie bei den Einzelkomponenten von flutiform k-haler 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 Reizbarkeit, auftreten. Studien, die mit dem handausgelösten Inhalator („press-and-breath“) mit der Fixkombination von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat 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 dem handausgelösten Inhalator über 6 Monate bei Kindern ergab keine Hinweise für eine Wachstumsverzögerung oder eine Nebennierensuppression. In einer anderen pharmakodynamischen Studie bei Kindern zeigte die Behandlung mit dem handausgelösten Inhalator 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu Überdosierungen mit flutiform k-haler 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 QT<sub>c</sub>-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 k-haler wegen einer Überdosierung der Beta 2-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 stellt meist kein klinisches Problem dar. 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 meist innerhalb weniger Tage, was sich anhand der 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  $\geq 1.000$  Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. Die Symptome können unspezifisch sein (Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie). Typische Symptome einer Nebennierenkrise sind Bewusstseins-einschränkung, 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 Nebennierenfunktionsreserve überwacht werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche 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 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, exklusive Anticholinergika

ATC-Code: R03AK11

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

flutiform k-haler 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 werden additive Effekte in Bezug auf eine Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet.

#### Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiinflammatorischer Wirkung in den Lungen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und verursacht 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 k-haler

In 12-wöchigen klinischen Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen verbesserte die zusätzliche Verabreichung von Formoterol zu Fluticasonpropionat mittels des handausgelösten Inhalators („press-and-breath“) die Asthmasymptome und die Lungenfunktion und verminderte Exazerbationen. Die therapeutische Wirkung der Kombination von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat war stärker als die von Fluticasonpropionat allein. Es gibt keine Langzeitdaten zum Vergleich der Kombination von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat gegen Fluticasonpropionat.

In einer 8-wöchigen klinischen Studie war die Wirkung des handausgelösten Inhalators auf die Lungenfunktion der durch die Kombination aus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat über separate Inhalatoren erzielten Wirkung mindestens gleichwertig. Langzeitvergleichsdaten des handausgelösten Inhalators gegen Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat sind nicht verfügbar. In Studien mit Beobachtungszeiträumen von bis zu 12 Monaten bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten

gab es keine Hinweise auf eine Abschwächung der therapeutischen Wirkung des handausgelösten Inhalators.

Besonders bei Patienten mit schwererem Asthma zeigte sich bei Symptom-Endpunkten eine tendenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung beim handausgelösten Inhalator mit zunehmendem Nutzen der hohen versus niedrigen Dosen.

Es wurde eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Einzeldosisstudie zum Vergleich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat nach Zufuhr aus flutiform k-haler und aus dem handausgelösten Inhalator (mit und ohne Spacer) durchgeführt. Die pharmakokinetischen Daten aus dieser Studie werden in Abschnitt 5.2 erörtert. Der pharmakodynamische Teil der Studie untersuchte die Wirkung des aus dem atemzuggesteuerten Inhalator zugeführten Formoterolfumarats auf die Kalium-Serumkonzentration, Glukose-Serumkonzentration, Herzfrequenz und den systolischen und diastolischen Blutdruck. Bei jedem dieser Parameter wurde festgestellt, dass über den atemzuggesteuerten Inhalator zugeführtes Formoterolfumarat Wirkungen in einer Größenordnung aufweist, die klinisch nicht signifikant waren und zwischen denen des handausgelösten Inhalators mit und ohne Spacer lagen.

#### Kinder und Jugendliche

In einer 12-wöchigen doppelblinden Studie wurden 512 Kinder im Alter von 5–12 Jahren zum handausgelösten Inhalator (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich), zu Fluticason/Salmeterol oder zu einer Fluticason-Monotherapie randomisiert. Der handausgelöste Inhalator (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) war der Fluticason-Monotherapie überlegen und der Kombination Fluticason/Salmeterol nicht unterlegen. Die Verbesserungen der Lungenfunktion mit dem handausgelösten Inhalator (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) übertrafen konstant diejenigen, die mit Fluticason allein erzielt wurden.

In einer zweiten 12-wöchigen Studie mit Kindern mit anschließender 6-monatiger Verlängerungsphase erhielten 210 Kinder im Alter von 4–12 Jahren eine Erhaltungsdosis aus dem handausgelösten Inhalator (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) oder Fluticason/Salmeterol. Nach Abschluss der 12-wöchigen Studie traten 208 Patienten in eine 6-monatige einarmige Verlängerungsphase ein. 205 Patienten schlossen danach die 6-monatige Verlängerungsphase ab, in der der handausgelöste Inhalator sicher war und gut vertragen wurde.

### 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 Gewebbindung. 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 nur unwesentlich 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 Clearancerate weist auf eine extensive hepatische Clearance hin. Der einzige beim Menschen nachgewiesene zirkulierende Metabolit ist das 17 $\beta$ -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 Metaboliten wurden beim Menschen nicht gefunden.

#### Elimination

87–100% einer oralen Dosis werden im Stuhl ausgeschieden, davon bis zu 75% als Muttersubstanz. Es gibt auch 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 Metaboliten 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 aufgenommen 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 zweimal täglich behandelt wurden, lagen die Formoterol-Plas-





makonzentrationen 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 (RR)- und (SS)-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 k-haler – (Fluticasonpropionat/ Formoterolfumarat-Kombination)

Es wurden zwei pharmakokinetische Einzeldosisstudien zur Untersuchung der Pharmakokinetik des aus flutiform k-haler freigesetzten Fluticasonpropionats und Formoterolfumarats durchgeführt. In der ersten Studie wurde die pulmonale Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat, zugeführt aus flutiform k-haler oder aus dem handausgelösten Inhalator (mit und ohne Spacer) verglichen, wobei zur Vermeidung der Resorption von Formoterol aus dem Gastrointestinaltrakt eine Aktivkohleblockmethode angewendet wurde. In der zweiten Studie wurde die gesamte systemische Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat, zugeführt aus flutiform k-haler mit derjenigen verglichen, die aus dem handausgelösten Inhalator (mit und ohne Spacer) zugeführt wurde. Diese Studie umfasste eine pharmakodynamische Vergleichsphase für den Fall, dass für die Komponenten keine pharmakokinetische Äquivalenz nachgewiesen werden konnte.

Diese Studien zeigten, dass die pulmonale Bioverfügbarkeit von und die gesamte systemische Exposition mit Fluticasonpropionat unter Verwendung von flutiform k-haler zwischen derjenigen liegt, die mit dem handausgelösten Inhalator mit und ohne Spacer erreicht wird. Die pulmonale Bioverfügbarkeit von Formoterol unter Verwendung von flutiform k-haler ist größer als diejenige, die mit dem handausgelösten Inhalator erreicht wird und entspricht derjenigen, die mit dem handausgelösten Inhalator mit zusätzlichem Spacer erreicht wird. Die gesamte systemische Exposition mit Formoterol bei flutiform k-haler ist ähnlich wie die beim handausgelösten Inhalator (wenn gleich Bioäquivalenz nicht bestätigt wurde) und größer als die, die mit dem handausgelösten Inhalator mit zusätzlichem Spacer erreicht wurde (was eine nennenswerte orale Resorption von Formoterol ausschließt). Insgesamt zeigen diese Daten, ergänzt durch pharmakodynamische Sicherheitsdaten (siehe Abschnitt 5.1), dass flutiform k-haler ein Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil haben wird, das mit demjenigen übereinstimmt, welches für den handausgelösten Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat-Inhalator, mit und ohne Spacer, gezeigt wurde.

Pharmakokinetische Äquivalenz zwischen flutiform k-haler und den Monopräparaten der Einzelsubstanzen wurde nicht gezeigt. Langzeitvergleichsdaten von flutiform k-haler versus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### Resorption

##### flutiform k-haler – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm von Fluticasonpropionat aus 2 Sprühstößen flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat bei gesunden Probanden, bei denen zuvor ein Aktivkohleblock verabreicht wurde, schnell ins Plasma aufgenommen und die mittlere maximale Plasmakonzentration von Fluticason von 25,0 pg/ml wurde etwa 78 Minuten nach der Inhalation erreicht.

Nach Inhalation einer 250 Mikrogramm-Dosis von Fluticasonpropionat aus 2 Sprühstößen flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat bei gesunden Probanden schnell ins Plasma aufgenommen und die mittlere maximale Plasmakonzentration von Fluticason von 17,6 pg/ml wurde etwa 75 Minuten nach der Inhalation erreicht.

##### flutiform k-haler – Formoterolfumarat

Nach Inhalation einer 10 Mikrogramm-Dosis von Formoterolfumarat aus 2 Sprühstößen von flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde bei gesunden Probanden, bei denen zuvor ein Aktivkohleblock verabreicht wurde, die mittlere maximale Plasmakonzentration von Formoterol von 7,8 pg/ml etwa 6 Minuten nach der Inhalation erreicht; dies stellt die Bioverfügbarkeit von Formoterolfumarat aus der pulmonalen Resorption dar.

Nach Inhalation einer 10 Mikrogramm-Dosis von Formoterolfumarat aus 2 Sprühstößen von flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde bei gesunden Probanden die mittlere maximale Plasmakonzentration von Formoterol von 6,0 pg/ml etwa 10 Minuten nach der Inhalation erreicht; dies stellt die Bioverfügbarkeit von Formoterolfumarat aus der pulmonalen und der gastrointestinalen Resorption dar.

#### Verteilung

Es liegen derzeit keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat von flutiform k-haler vor.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

##### Fluticasonpropionat

Nach Inhalation von 2 Sprühstößen flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm hat Fluticasonpropionat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 13 Stunden.

##### Formoterolfumarat

Nach Inhalation von 2 Sprühstößen flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm hat Formoterolfumarat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 9 Stunden 12 Minuten.

### 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 übersteigerten 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 Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat bestätigten die bekannten embryo-fetalen Wirkungen der beiden Einzelkomponenten einschließlich von fetaler Wachstumsretardierung, unvollständiger Ossifikation, Embryoletalität, Gaumenspalten, Ödemen und Skelettveränderungen. Diese Wirkungen wurden bei Expositionen beobachtet, die niedriger waren als die bei Anwendung der maximal empfohlenen klinischen Dosis zu erwartenden Expositionen. 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 wird bei Nagern als Klasseneffekt nach langer Exposition mit hohen Dosen von 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 Apafuran (HFA 227) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcromoglicat (Ph. Eur.)  
Ethanol  
Apafuran

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre  
Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach dem 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 der Inhalator, wenn er Gefriertemperaturen ausgesetzt war, 30 Minuten lang bei Raumtemperatur erwärmen muss 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 Inhalator

Der atemzuggesteuerte Inhalator ist blassgrau mit einer integrierten Dosisanzeige und einer orangefarbenen Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem unter Druck stehenden Aluminiumbehälter, der mit einem Ventil zur Standarddosierung verpresst ist. Dieser Druckgasbehälter ist in den atemzuggesteuerten Inhalator („breath-triggered“) eingesetzt, der eine Schutzkappe über dem Mundstück (beide aus Polypropylen) und eine integrierte Dosisanzeige besitzt, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße anzeigt. Jeder Druckgasbehälter gibt 120 Sprühstöße ab. Der montierte Inhalator ist in einer Hülle aus Aluminiumfolie-Laminat versiegelt und in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

1 Inhalator (120 Sprühstöße)  
Bündelpackung mit 3 × 1 Inhalator (mit je 120 Sprühstöße)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Detaillierte Anweisungen zur Verwendung dieses Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 4.2.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

flutiform k-haler 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension  
95816.00.00

flutiform k-haler 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension  
95817.00.00

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

18. Mai 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: [medinfo@mundipharma.de](mailto:medinfo@mundipharma.de)
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt