

2013-01-30 hs

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält:

- 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.
Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von etwa 46 Mikrogramm Fluticasonpropionat/4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.
- 125 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.
Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von etwa 115 Mikrogramm Fluticasonpropionat/4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.
- 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat und 10 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.
Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von etwa 230 Mikrogramm Fluticasonpropionat/9,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Das Behältnis enthält eine weiße bis weißgraue flüssige Suspension. Das Behältnis ist ein weißer Inhalator mit einem grauen integrierten Dosiszähler und einer hellgrauen Schutzkappe über dem Mundstück.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Kombinationsarzneimittel aus Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat (Flutiform) wird zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei dem die Anwendung eines Kombinationspräparats (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist, angewendet:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurz wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
oder

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

Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß ist nur bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Zur Inhalation.

Die Patienten müssen auf die richtige Handhabung des Inhalators geschult werden. Darüber hinaus muss eine regelmäßige ärztliche Beurteilung der Asthma-Symptomatik durchgeführt werden, damit jeweils die optimale Stärke von Flutiform angewendet und die Dosis nicht ohne ärztliche Anordnung geändert wird.

Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird.

Sobald die Symptome mit der niedrigsten Stärke von Flutiform bei zweimal täglicher Anwendung unter Kontrolle sind, sollte die Behandlung neu bewertet und geprüft werden, ob der Patient mit einem inhalativen Kortikosteroid allein behandelt werden kann.

Generell sollte die Dosierung so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Bei einer Dosisreduktion sind regelmäßige Kontrollen des Gesundheitszustands des Patienten äußerst wichtig.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Flutiform bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD für "chronic obstructive pulmonary disease") vor. Daher sollte Flutiform nicht bei Patienten mit COPD angewendet werden.

Die Patienten sollten jene Stärke von Flutiform erhalten, die die geeignete Menge an Fluticasonpropionat für den Schweregrad ihrer Erkrankung enthält. Anmerkung: Die Stärke Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß ist für Erwachsene und Jugendliche mit schwerem Asthma nicht geeignet.

Der verschreibende Arzt sollte sich bewusst sein, dass ungefähr die Hälfte der Tagesdosis (in Mikrogramm) von Fluticasonpropionat genauso wirksam ist wie andere inhalative Steroide. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Schemas benötigt, sollten entweder geeignete Dosen des Beta-2-Agonisten und des inhalativen Kortikosteroids über separate Inhalatoren oder eines inhalativen Kortikosteroids als Monotherapie verordnet werden.

Flutiform wird über einen Druckgasinhalator (pMDI für „pressurised Metered Dose Inhaler“) mit integrierter Dosisanzeige verabreicht. Jeder Inhalator liefert mindestens 120 Sprühstöße (60 Dosen).

Gilt nur für Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension:Empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zwei Inhalationen (Hübe) zweimal täglich, normalerweise morgens und abends.

Falls die Asthmasymptome schlecht kontrolliert sind, kann die Tagesdosis des inhalativen Kortikosteroids erhöht werden, indem eine höhere Stärke des Kombinationspräparates angewendet wird – d.h. Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension – 2 Inhalationen (Hübe) zweimal täglich.

Nur für Erwachsene:

Falls die Asthmasymptome weiterhin schlecht kontrolliert bleiben, kann die Tagesdosis weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke des Kombinationspräparates angewendet wird – d.h. Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension – zwei Inhalationen (Hübe) zweimal täglich. Die höchste Stärke ist nur für die Anwendung bei Erwachsenen geeignet, diese Stärke sollte nicht bei Kindern ab 12 Jahren angewendet werden.

Gilt nur für Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, SuspensionEmpfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zwei Inhalationen (Hübe) zweimal täglich, normalerweise morgens und abends.

Falls die Asthmasymptome ausreichend kontrolliert werden können, können die Patienten auf die niedrigste Stärke dieses Kombinationsproduktes d.h. Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm umgestellt werden. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosis erreicht wird.

Nur für Erwachsene:

Falls die Asthmasymptome weiterhin schlecht kontrolliert bleiben, kann die Tagesdosis des inhalativen Kortikosteroids weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke des Kombinationspräparats angewendet wird – d.h. Flutiform 250 Mikrogramm /10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension – zwei Inhalationen (Hübe) zweimal täglich. Die höchste Stärke ist nur für die Anwendung bei Erwachsenen geeignet, diese Stärke sollte nicht bei Kindern ab 12 Jahren verwendet werden.

Gilt nur für Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, SuspensionEmpfohlene Dosis für Erwachsene:

Zwei Inhalationen (Hübe) zweimal täglich, normalerweise morgens und abends.

Falls die Asthmasymptome ausreichend kontrolliert werden können, können die Patienten auf eine niedrigere Stärke dieses Kombinationsproduktes umgestellt werden, d.h. Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm und schlussendlich Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosis erreicht wird.

Jugendliche unter 18 Jahren und Kinder:

Zu dieser Stärke von Flutiform liegen keine Studien in dieser Altersgruppe vor, daher sollte Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß nicht angewendet werden. Die Erfahrung bei Kindern ist limitiert (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.3). Allerdings gibt es

niedrigere Stärken, d.h. 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß oder 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß, die bei Jugendlichen angewendet werden können.

Besondere Patientengruppen:

Kinder unter 12 Jahren:

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist limitiert (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.3). Keine der Stärken von Flutiform Druckgasinhalation, Suspension, wird für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Flutiform soll in dieser jungen Altersgruppe nicht angewendet werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für die Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten müssen regelmäßig ärztlich untersucht werden, um sicher zu stellen, dass die niedrigste Dosis verabreicht wird, die die Symptome wirksam unter Kontrolle hält. Da der Anteil an Fluticason und Formoterol, der den systemischen Kreislauf erreicht, vorwiegend über eine Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Allgemeine Informationen:

Bei den meisten Patienten erfolgt die Einstiegsbehandlung ausschließlich mit inhalativen Kortikosteroiden. Flutiform ist nicht für die Anfangsbehandlung einer leichten Form von Asthma bestimmt. Bei Patienten mit schwerem Asthma sollte vor Verordnung eines Kombinationspräparates mit fixer Dosierung eine 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 frei von Symptomen 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 Erhaltungstherapien erfordert, beträgt die empfohlene Anfangsdosis zwei Inhalationen Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß zweimal täglich.

Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Bedienung des Dosieraerosols mit der Einatmung zu synchronisieren, wird die Anwendung einer Vorschaltkammer mit Flutiform empfohlen. Für die Anwendung mit Flutiform wird ausschließlich der AeroChamber Plus empfohlen.

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

Immer wenn eine Vorschaltkammer zur Behandlung verwendet wird, sollte die Dosis erneut auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden.

Art der Anwendung

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig benutzt wird. Die korrekte Anwendung des Druckgasinhalators

(pMDI) ist für eine erfolgreiche Behandlung unverzichtbar. Der Patient ist anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die Hinweise zur Anwendung sowie die entsprechenden Piktogramme in der Packungsbeilage zu befolgen.

Der Inhalator verfügt über eine integrierte Dosisanzeige, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße (Hübe) herunter zählt. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er für eine Folgeverordnung eines neuen Inhalators seinen Arzt kontaktieren muss, wenn die Dosisanzeige gegen Null geht. Der Inhalator darf nachdem die Dosisanzeige „0“ anzeigt nicht mehr verwendet werden.

Vorbereitung des Inhalators

Vor der ersten Anwendung des Inhalators oder wenn der Inhalator über drei oder mehr Tage nicht angewendet, Temperaturen unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt oder im Kühlschrank gelagert wurde (siehe Abschnitt 6.4), muss er vor der Anwendung betriebsbereit gemacht werden:

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

Der Patient sollte bei der Inhalation möglichst stehen oder aufrecht sitzen.

Vorgehen bei Anwendung des Inhalators:

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und prüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Staub und Schmutz ist. Der Inhalator muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden.
2. Langsam und tief soweit ausatmen, wie es angenehm ist.
3. Den Inhalator senkrecht halten, so dass der Druckgasbehälter nach oben zeigt, und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Den Inhalator aufrecht festhalten, mit dem/den Daumen an der Basis des Mundstücks und mit dem/den Zeigefinger/n oben am Druckgasbehälter festhalten. Nicht auf das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Mit Beginn des Einatmens von oben auf den Inhalator drücken, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen und weiter gleichmäßig und tief einatmen.
5. Den Atem so lange wie problemlos möglich anhalten (optimal sind etwa 10 Sekunden), und dann langsam ausatmen. Nicht in den Inhalator ausatmen.
6. Den Inhalator etwa eine halbe Minute lang senkrecht halten, schütteln und die Schritte 2 bis 5 wiederholen.
7. Nach der Anwendung die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen.

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 nicht zu schnell durchführen.

Bei Bedarf kann der Patient die Technik vor einem Spiegel üben. Wenn während der Inhalation entweder aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund ein Nebel entweicht, sollte der Vorgang ab Schritt 2 wiederholt werden.

Patienten, die nicht ausreichend Kraft in den Händen haben, fällt es möglicherweise leichter, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird der Inhalator oben mit beiden Zeigefingern und unten mit beiden Daumen gehalten.

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

Reinigung:

Der Patient ist darauf hinzuweisen, die Anleitung zur Reinigung in der Packungsbeilage sorgfältig zu lesen; der Inhalator sollte einmal wöchentlich gereinigt werden.

- Schutzkappe vom Mundstück abnehmen.
- Behältnis in der Plastikummhüllung belassen.
- Innen- und Außenseite des Mundstücks und die Plastikummhüllung mit einem trockenen Tuch abwischen.
- Die Schutzkappe wieder korrekt ausgerichtet auf das Mundstück aufsetzen.
- Das Metallbehältnis nicht ins Wasser halten.

Patienten, die eine AeroChamber Plus-Vorschaltkammer benötigen, sind anzuweisen auch die entsprechenden Hinweise des Herstellers zur korrekten Anwendung, Reinigung und Wartung der Vorschaltkammer zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthma-Therapie erfolgt normalerweise schrittweise, und das Ansprechen des Patienten sollte klinisch und über Lungenfunktionsprüfungen überwacht werden.

Flutiform sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Anfällen angewendet werden, für die ein kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie ihre Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthma-Anfälle immer zur Hand haben sollen.

Die prophylaktische Anwendung von Flutiform bei Belastungsasthma wurde nicht untersucht. Für eine solche Anwendung sollte ein separater kurz wirksamer Bronchodilatator in Betracht gezogen werden.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, die Flutiform-Erhaltungsdosis wie verordnet einzunehmen, auch wenn sie frei von Symptomen sind.

Die Behandlung mit Flutiform sollte nicht während einer Exazerbationsphase eingeleitet werden, oder wenn sich das Asthma signifikant oder akut verschlechtert.

Schwerwiegende Asthma-ähnliche Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Flutiform auftreten. Patienten sollten die Behandlung dennoch fortführen, aber medizinischen Rat suchen, wenn die Asthma-Symptome nach Beginn der Flutiform Anwendung weiterhin nicht kontrolliert werden können oder sich verschlechtern.

Flutiform sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma angewendet werden.

Wenn zur Linderung von Asthma-Symptomen zunehmend kurzwirksame Bronchodilatoren benötigt werden, wenn die kurzwirksamen Bronchodilatoren zunehmend unwirksam werden oder wenn die Asthma-Symptome persistieren, sollten die Patienten so rasch wie möglich erneut ärztlich untersucht werden, da dies auf eine Verschlechterung des Asthmas hinweist und die Behandlung gegebenenfalls geändert werden sollte.

Eine plötzliche und progressive Verschlechterung des Asthmas ist potenziell lebensbedrohlich, daher sollte der Patient dringend ärztlich untersucht werden. Dabei ist zu erwägen, die Kortikosteroidtherapie zu erhöhen. Ebenso müssen Patienten erneut ärztlich untersucht werden,

bei denen die aktuelle Flutiform-Dosis keine adäquate Asthma-Kontrolle erzielt hat. Es ist eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie zu erwägen.

Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle sind, kann eine schrittweise Reduktion der Flutiform-Dosis überlegt werden. Während die Dosis reduziert wird, ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Die geringste wirksame Dosis von Flutiform sollte angewendet 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 Dosierung sollte unter Aufsicht des verschreibenden Arztes schrittweise reduziert werden.

Eine Exazerbation der klinischen Asthma-Symptome 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 muss Flutiform bei Patienten mit Lungentuberkulose, ruhender Tuberkulose und Patienten 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 berichteter 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 eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie verursachen. Eine Begleitbehandlung von Beta-2-Agonisten mit anderen Arzneimitteln, die Hypokaliämie verursachen oder verstärken können wie z. B. Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika, können eine mögliche hypokalämische Wirkung des Beta-2-Agonisten verstärken. Besondere Vorsicht ist bei instabilem Asthma mit Anwendung unterschiedlicher Bronchodilatator-Bedarfsmedikation, bei akutem schwerem Asthma (da das Risiko einer Hypokaliämie durch eine Hypoxie verstärkt werden kann) und bei anderen Erkrankungen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für hypokalämische Nebenwirkungen geboten. Unter diesen Umständen wird eine Überwachung der Kalium-Serumkonzentrationen empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit bestehender Verlängerung des QTc-Intervalls. Formoterol kann eine Verlängerung des QTc-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 ist Vorsicht geboten, insbesondere dann, wenn es Grund zu der Annahme gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorherige systemische Steroidtherapie beeinträchtigt ist.

Wie bei anderen inhalativen Arzneimitteln kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Keuchen und Kurzatmigkeit unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen inhalativen Bronchodilatator an und muss sofort behandelt werden. Flutiform muss sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden.

Bei allen inhalativen Kortikosteroiden kann es insbesondere unter hohen Dosen, die über einen längeren Zeitraum verordnet werden, zu systemischen Wirkungen kommen. Diese Wirkungen sind viel unwahrscheinlicher als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Nebenwirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Symptome, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychologischen und verhaltensbezogenen Effekten wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder aggressives Verhalten (besonders bei Kindern). Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids muss auf die niedrigste Dosis verringert werden, mit der eine wirksame Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.

Eine längerfristige Behandlung von Patienten mit hohen Dosen an inhalativen Kortikosteroiden kann zu einer Nebennierensuppression bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosen Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. Sehr selten wurden auch unter Fluticasonpropionat-Dosen zwischen 500 und weniger als 1.000 Mikrogramm Fälle von Nebennierensuppression und akute adrenale Krisen beschrieben. Situationen, die potenziell eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen können, sind Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduktion. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch und können Anorexie, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseins Einschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle umfassen. Die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stress-Situationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden minimieren. Allerdings können Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, noch über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebenniere aufweisen. Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen einer Kortikosteroid-Notfalltherapie benötigt haben, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben. Eine mögliche noch bestehende Einschränkung der Nebennierenfunktion sollte vor allem in Situationen, die ein Stresspotential haben, wie Notfällen oder geplanten Eingriffen, berücksichtigt werden, und es muss die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden. Der Grad der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann das Hinzuziehen eines Facharztes vor einer geplanten Operation notwendig machen. In Situationen mit möglicher Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte regelmäßig die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-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 Inhalation 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 einer Vorschaltkammer 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 darauf hingewiesen werden, dass Flutiform eine kleine Menge Ethanol enthält (circa 1,00 mg pro Sprühstoß). Diese Menge an Ethanol ist vernachlässigbar und stellt kein Risiko für den Patienten dar.

Die Anwendung von Flutiform kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 Asthma-Symptome aufrecht erhält. Darüber hinaus ist zu erwägen, den Patienten an einen Spezialisten für pädiatrische Atemwegserkrankungen zu überweisen.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Flutiform bei Kindern unter 12 Jahren vor. Bis weitere Daten vorliegen, wird Flutiform 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 durchgeführt.

Flutiform enthält nicht-pharmakologische Konzentrationen von Natriumcromoglicat. Patienten sollten eine bestehende Cromoglicat-haltige Medikation nicht absetzen.

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von Flutiform, ist ein CYP3A4-Substrat. Die Auswirkungen einer kurzfristigen gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nelfinavir, Saquinavir, Ketoconazol, Telithromycin) zusammen mit Flutiform sind nur von geringer klinischer Relevanz. Dagegen ist bei Langzeittherapie und bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Wirkstoffen Vorsicht geboten und sollte möglichst vermieden werden. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko für systemische Glukokortikoid-Nebenwirkungen. Es liegen keine Daten zu dieser Wechselwirkung für inhalatives Fluticasonpropionat vor, allerdings wird ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erwartet. Es wurden Fälle von Cushing-Syndrom und eingeschränkter Funktion der Nebennieren beschrieben.

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 gemeinsamer Verabreichung eines Beta-Agonisten mit nicht-kaliumsparenden Diuretika Vorsicht geboten. Xanthin-Derivate und Glukokortikoide können eine mögliche hypokalämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken.

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer Beta-adrenerger Arzneimittel kann potenziell eine additive Wirkung haben.

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

Wie auch andere Beta-2-Agonisten muss Formoterolfumarat bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva oder Monoaminoxidasehemmer erhalten, sowie in den zwei Wochen unmittelbar nach deren Absetzen, oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern - wie Antipsychotika (inklusive Phenothiazine), Chinidin, Disopyramid, Procainamid und Antihistaminika - mit äußerster 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).

Eine notwendige Gabe zusätzlicher adrenerger Arzneimittel muss ungeachtet der Art ihrer Anwendung mit Vorsicht erfolgen, da die pharmakologisch vorhersehbare sympathische Wirkung von Formoterol verstärkt werden kann.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt bei Schwangeren nur limitierte Daten zur Anwendung von Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat, wenn sie einzeln oder gemeinsam aus verschiedenen Inhalatoren oder als Kombinationsarzneimittel angewendet werden. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Flutiform während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und sollte nur erfolgen, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter mögliche Risiken für den Fetus überwiegt. In diesem Fall muss die niedrigste effektive Dosis angewendet werden, die erforderlich ist, um eine adäquate Asthma-Kontrolle aufrecht zu erhalten.

Wegen der potenziellen Beeinflussung der Uterus-Kontraktilität durch Beta-Agonisten sollte die Anwendung von Flutiform zur Asthma-Therapie während der Entbindung auf Patientinnen beschränkt werden, bei denen der Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die Entscheidung, ob abgestillt oder ob die Anwendung von Flutiform ausgesetzt werden soll, vom Nutzen des Stillens für das Kind und vom Nutzen der Behandlung für die Mutter abhängen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss einer Behandlung mit Flutiform auf die Fertilität vor. In Tierstudien wurden nach der Behandlung mit den Einzelkomponenten bei klinisch relevanten Dosierungen keine Effekte 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 folgende Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung unter Flutiform auftraten, aufgeführt nach Systemorganklasse. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

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.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Orale Candida-Mykose Akute Sinusitis	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Abnorme Träume Agitation Insomnie	Selten
	Psychomotorische Hyperaktivität, Angst, Depression, aggressives Verhalten, Veränderungen im Verhalten (überwiegend bei Kindern)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor Benommenheit Dysgeusie	Gelegentlich
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	Exazerbation des Asthmas Dysphonie Rachenreizung	Gelegentlich
	Dyspnoe Husten	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Diarrhoe Dyspepsie	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (Rash)	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Selten

Wie auch bei anderen inhalativen Therapien kann ein paradoxer Bronchospasmus mit Keuchen und Kurzatmigkeit nach der Inhalation auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Anwendung eines schnellwirksamen Bronchodilatators an und sollte umgehend behandelt werden. Flutiform sollte sofort abgesetzt und nach entsprechender Untersuchung mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Da Flutiform sowohl Fluticasonpropionat als auch Formoterolfumarat enthält, kann das für die einzelnen Wirkstoffe bekannte 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 fazial und oropharyngeal), anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen können systemische Wirkungen inhalativer Kortikosteroide auftreten. Dazu gehören Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Symptome, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt und Glaukom, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Hautatrophie und Infektionsneigung. Die Anpassungsfähigkeit an erhöhte Belastung kann beeinträchtigt sein. Allerdings sind die oben beschriebenen systemischen Nebenwirkungen unter inhalativen Kortikosteroiden viel weniger wahrscheinlich als unter oralen Kortikosteroiden. Eine längere Behandlung mit hohen Dosen von inhalativen Kortikosteroiden kann in einer klinisch signifikanten Unterdrückung und in einer akuten Krise der Nebennierenrindenfunktion resultieren. Zusätzlich können systemische Kortikosteroide in Stress-Situationen (Trauma, Operationen, Infektionen) benötigt werden.

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

Bei Patienten, die inhalatives Natrium-Cromoglicat als Wirkstoff anwenden, wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Auch wenn Flutiform nur eine geringe Konzentration an Natrium-Cromoglicat als Hilfsstoff enthält, ist nicht bekannt, ob Überempfindlichkeitsreaktionen dosisabhängig sind.

In dem sehr seltenen Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Flutiform sollte eine Standardbehandlung wie bei anderen Überempfindlichkeitsreaktionen begonnen werden, die Antihistaminika und andere Behandlungen beinhalten kann. Flutiform muss gegebenenfalls sofort abgesetzt und wenn nötig eine alternative Asthmabehandlung begonnen werden.

Dysphonie und eine Candida-Mykose können durch Gurgeln oder Ausspülen des Mundes mit Wasser oder Zahnputzen nach der Verwendung des Produktes behoben werden. Symptomatische Candidosen können mit topischen antifungalen Therapien behandelt werden während die Behandlung mit Flutiform fortgesetzt wird.

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 hat vermutlich eine Verstärkung typischer Wirkungen von Beta-2-Agonisten zur Folge. In diesem Fall können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Angina, Hypertonie oder Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, verlängertes QTc-Intervall, Kopfschmerzen, Tremor, Nervosität, Muskelkrämpfe, Mundtrockenheit, Insomnia, 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 unterstützenden Therapie. Wenn als Gegenmaßnahme die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker 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-Serumkonzentrationen sollten 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-Nebennierenrinden-(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 Nebennierenrindenkrise. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, können ein besonders hohes Risiko haben. Die Symptome können unspezifisch sein (Anorexie, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie). Typische Symptome einer

Nebennierenrindenkrisen sind Bewusstseinsbeeinträchtigung, 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 adrenale Reserve überwacht werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Eigenschaften, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung einer chronischen Überdosierung können in Stress-Situationen 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:

Formoterol und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Glukokortikoid mit starker antiphlogistischer Wirkung in der Lunge nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen von Bronchialasthma und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat ist ein langwirksamer selektiver Beta-2-Adrenozeptoragonist. Inhalatives Formoterolfumarat wirkt lokal als Bronchodilatator in der Lunge. 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 an Erwachsenen und Jugendlichen verbesserte die zusätzliche Gabe von Formoterol zu Fluticasonpropionat die Asthmasymptome und die Lungenfunktion und reduzierte Exazerbationen. Die therapeutische Wirkung von Flutiform war stärker als die von Fluticasonpropionat allein. Es gibt keine Langzeitdaten zum Vergleich von Flutiform mit Fluticasonpropionat.

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. Langzeitvergleichsdaten von Flutiform gegen Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat liegen nicht vor. In Studien mit Beobachtungszeiträumen von bis zu 12 Monaten an erwachsenen und jugendlichen Patienten gab es keine Hinweise auf eine Abschwächung der therapeutischen Wirkung.

Besonders bei Patienten mit schwererem Asthma zeigte sich bei den Symptom-Endpunkten klar eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Flutiform mit zunehmendem Nutzen unter hohen versus niedrigen Flutiform-Dosen.

Kinder

In einer 12-wöchigen Studie an Kindern einschließlich einer 6-monatigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit erhielten 210 Kinder im Alter von 4-12 Jahren eine Flutiform-Erhaltungsdosis (2 Inhalationen mit 50/5 Mikrogramm zweimal täglich) oder eine als Vergleichssubstanz dienende Fixkombination. Die Lungenfunktion war über den Studienzeitraum von 12 Wochen der unter der als Vergleichssubstanz dienenden Fixkombination erzielten Lungenfunktion mindestens gleichwertig. Nach Abschluss der 12-wöchigen Kernphase konnten die Patienten eine 6-monatige Verlängerungsphase anschließen. 205 mit Flutiform behandelte Patienten schlossen die 6-monatige Verlängerungsphase ab, in der Flutiform sich sicher und gut verträglich zeigte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluticasonpropionat:

Resorption

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

Publizierte Studien, die eine orale Anwendung von markiertem und nicht-markiertem Arzneimittel untersuchten, 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 extensiv im Körper verteilt. Die initiale Dispositionsphase von Fluticasonpropionat ist schnell und steht im Einklang mit der hohen Lipidlöslichkeit und Gewebefixierung. Das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 4,2 l/kg. Der Anteil von Fluticasonpropionat, der an Plasmaproteine gebunden wird, beträgt beim Menschen durchschnittlich 91%. Fluticasonpropionat wird schwach und reversibel an Erythrozyten und nur unwesentlich an humanes Transcortin gebunden.

Metabolismus

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 Metaboliten wurden beim Menschen nicht gefunden.

Elimination

87-100% einer oralen Dosis werden im Stuhl ausgeschieden, davon bis zu 75% unmetabolisiert. 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 metabolisiert im Urin ausgeschieden, der Rest als Muttersubstanz und Metabolite im Stuhl.

Formoterolfumarat:

Daten zur Pharmakokinetik 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 bei gesunden Probanden schnell ins Plasma aufgenommen und erreichte innerhalb von 5 Minuten 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-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 seinen (RR)- und (SS)-Enantiomeren 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.

Metabolismus

Formoterol wird primär über 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 Potential 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 wiedergefunden. 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 Pharmakokinetik im Plasma 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 Exkretion erfolgt zum überwiegenden Teil schnell (innerhalb von 1,5 Stunden). Etwa 6,4 - 8% der Dosis wurden als unverändertes 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 Variabilitäten sowohl innerhalb 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 geringer ist als bei gemeinsamer Verabreichung der Einzelkomponenten.

Pharmakokinetische Äquivalenz zwischen Flutiform und den entsprechenden Monopräparaten konnte nicht gezeigt werden. Ergebnisse aus Langzeitvergleichsstudien von Flutiform zu Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption

Flutiform – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat (2 Sprühstößen Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm) wurde Fluticasonpropionat bei gesunden Probanden schnell ins Plasma aufgenommen und erreichte innerhalb von 45 Minuten nach der Inhalation eine mittlere maximale Fluticason-Plasmakonzentration 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 Inhalators ohne Vorschaltkammer und die Daten für die Dosis 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm unter Anwendung eines Inhalators mit Vorschaltkammer erhalten.

Die Anwendung einer AeroChamber Plus®-Vorschaltkammer erhöht die mittlere systemische Bioverfügbarkeit (entspricht der pulmonalen Resorption) von Fluticason gegenüber der Anwendung von Flutiform über ein Dosieraerosol ohne Vorschaltkammer bei gesunden Probanden um 35%.

Die Anwendung einer AeroChamber Plus®-Vorschaltkammer vermindert die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von Formoterol gegenüber der Anwendung von Flutiform über ein Dosieraerosol ohne Vorschaltkammer bei gesunden Probanden um 25%. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die verminderte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt bei Anwendung der Vorschaltkammer zurückzuführen, die den erwarteten korrespondierenden Anstieg der pulmonalen Resorption ausgleicht.

Flutiform – Formoterolfumarat

Nach einer Einzeldosis Flutiform bei gesunden Probanden führte eine Dosis von 20 Mikrogramm Formoterolfumarat (2 Sprühstöße 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 (2 Sprühstöße Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm) zu einer mittleren maximalen Formoterol-Plasmakonzentration von 34,4 pg/ml.

Verteilung

Es liegen derzeit keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat aus Flutiform vor.

Metabolismus

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

Elimination

Fluticasonpropionat

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

Formoterolfumarat

Nach Inhalation von Formoterolfumarat aus 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 gesteigerten 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 embryofetalen Wirkungen der beiden Einzelkomponenten einschließlich fetaler Wachstumsretardierung,

unvollständiger Ossifikation, Embryoletalität, Gaumenspalten, Ödemen und Skelettveränderungen.

Diese Wirkungen wurden bei einer geringeren Exposition 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 Potential festgestellt. Bei weiblichen Mäusen und Ratten wurde nach Verabreichung von Formoterol eine geringfügige Zunahme der Inzidenz gutartiger Tumore der Geschlechtsorgane beobachtet. Diese Wirkung wird als Klasseneffekt bei Nagern 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 Apafluran HFA 227 keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcromoglicat
Ethanol, wasserfrei
Apafluran HFA 227

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach Öffnen der Siegelfolie.

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 das Dosieraerosol, wenn es Gefriertemperaturen ausgesetzt war, 30 Minuten lang bei Raumtemperatur erwärmt und anschließend neu betriebsbereit gemacht werden muss (siehe Abschnitt 4.2).

Das Behältnis enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Nicht Temperaturen über 50°C aussetzen. Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen (auch nach Gebrauch).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 Sprühstöße pro Dosieraerosol.

Der Inhalator ist weiß und hat einen grauen, integrierten Dosiszähler und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem Druckbehältnis 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 einen integrierten Dosiszähler besitzt, der die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße (Hübe) angibt. Jedes Dosieraerosol gibt 120 Sprühstöße ab. Das Dosieraerosol ist in einer Hülle aus Aluminiumfolie-Laminat versiegelt und in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

1 Inhalator (120 Sprühstöße)

Bündelpackung mit 3 x 1 Inhalator (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

Keine besonderen Anforderungen an die Entsorgung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.

1070 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension:
1-31519

Flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension:
1-31520

Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension:
1-31521

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

02/2013

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten