

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines erneuten
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Kombinationen von Glucocorticoiden mit
langwirksamen Beta2-Sympathomimetika,
Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 12. Februar 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in seiner Sitzung am 9. Oktober 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

Es ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Nach nochmaliger Prüfung wurde jedoch festgestellt, dass in der Gruppenbeschreibung nicht alle verfügbaren Darreichungsformen aufgelistet waren. Darüber hinaus wurde eine Anpassung der Anlage X vorgenommen. Das Stellungnahmeverfahren wird erneut eingeleitet.

Die Aktualisierung der Festbetragsgruppe wird mit nachfolgendem Beschlussentwurf erneut zur Stellungnahme gegeben.

Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Beclometasondipropionat + Formoterol	200	9,82
	Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser		
	Budesonid + Formoterol	501	12,64
	Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser		
	Fluticason propionat + Formoterol	283,34	10,92
	Fluticason 17-propionat Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser		
	Fluticason propionat + Salmeterol	523,78	92,24
	Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat		
Gruppenbeschreibung:	inhalative Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“		

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Fluticason propionat + Formoterol“
- Eingruppierung einer neuen Kombination von Salzmodifikationen „Fluticason 17-propionat“ und „Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser“
- redaktionelle Änderung der Gruppenbeschreibung hinsichtlich
 - Änderung der Wirkstoffbeschreibung von „Formoterol hemifumarat-1-Wasser“ in „Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung des Asthma bronchiale.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 12. Februar 2013 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Beschlussentwurf zur Einleitung des erneuten Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA die Einleitung des erneuten Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Beratung über die Aktualisierung der Festbetragsgruppe, Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Beratung und Beschlussfassung über die Einleitung des erneuten Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel VerfO G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu

diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Kurfürstendamm 190 -192 10707 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination
Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2- Sympathomimetika Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Fluticason propionat + Formoterol	Druckgasinhalation, Suspension	50 µg + 4,1 µg = 0,6 wvg 125 µg + 4,1 µg = 0,8 wvg 250 µg + 8,19 µg = 1,6 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	120	flutiform	Mundipharma

Anlage

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

inhalative Darreichungsformen

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation *

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	200	9,82
Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	501	12,64
Fluticason propionat + Formoterol (neu) Fluticason 17-propionat (neu) Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	283,34	10,92
Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	523,78	92,24

Wirkstoff

Fluticason propionat + Formoterol

Präparat

flutiform

Hersteller

Mundipharma

Darreichungsform

Druckgasinhalation, Suspension

Einzelwirkstärken

50 µg + 4,1 µg = 0,6 wvg
125 µg + 4,1 µg = 0,8 wvg
250 µg + 8,19 µg = 1,6 wvg

Packungsgröße

120

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen
Beta2-Sympathomimetika**

Gruppe 1

Wirkstoffe /-basen Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Fluticason 17-propionat 50 mg + Formoterol 4,1 mg	0	1	50	4,1
Fluticason 17-propionat 250 mg + Formoterol 8,19 mg	0	1	250	8,19
Fluticason 17-propionat 125 mg + Formoterol 4,1 mg	0	1	125	4,1

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen
Beta2-Sympathomimetika**

Gruppe 1

Wirkstoffe /-basen	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		vVG 1	vVG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Fluticason propionat + Formoterol (neu)	425	16,39	3	141,67	5,46

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen
Beta2-Sympathomimetika**

Gruppe 1

Wirkstoffe /-basen	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Fluticason propionat + Formoterol (neu)	141,67	5,46	2	283,34	10,92

APF = Applikationsfaktor

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

inhalative Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Asthma bronchiale

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Beclometasondipropionat + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	2
Budesonid + Formoterol	Asthma bronchiale chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)	kein Muster-/Referenztext vorhanden kein Muster-/Referenztext vorhanden		2 2	2 2
Fluticason propionat + Formoterol (neu)	Asthma bronchiale	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	2

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

inhalative Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Asthma bronchiale

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Fluticason propionat + Salmeterol	Asthma bronchiale chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)	kein Muster-/Referenztext vorhanden kein Muster-/Referenztext vorhanden	kein Muster-/Referenztext vorhanden kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 2	2 2

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen
Beta2-Sympathomimetika**

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	200	9,82
Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	501	12,64
Fluticason propionat + Formoterol (neu) Fluticason 17-propionat (neu) Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser (neu)	283,34	10,92
Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	523,78	92,24

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

inhalative Darreichungsformen

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver
zur Inhalation, Pulver zur Inhalation *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 6 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2- Sympathomimetika **Gruppe 1**

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Fluticason 17-propionat 50 mg + Formoterol 4,1 mg	283,34	10,92	0,6
Fluticason 17-propionat 125 mg + Formoterol 4,1 mg	283,34	10,92	0,8
Fluticason 17-propionat 250 mg + Formoterol 8,19 mg	283,34	10,92	1,6

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig

inhalative Darreichungsformen

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation *

$$wvg = \sum_i \frac{w_i}{VG_i}$$

wvg = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

w_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

inhalative Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Asthma bronchiale

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Asthma bronchiale **chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD)**

Wirkstoff

Beclometasondipropionat + Formoterol

x

Budesonid + Formoterol

x

x

Fluticason propionat + Formoterol (neu)

x

Fluticason propionat + Salmeterol

x

x

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2011

Stand 01.01.2012

Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika

Gruppe: 1

inhalative Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>	
Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-1-Wasser	BCFM	200	9,82
Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-1-Wasser	BDFM	501	12,64
Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	FTSM	523,78	92,24

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*
0,4	120	49,56	
0,5	120	58,71	
0,6	120	67,77	
0,6	240	125,65	
0,6	360	183,76	
0,7	60	43,39	
0,7	120	76,73	
0,7	180	110,16	
0,8	60	47,87	
0,8	120	85,62	
0,8	180	123,56	
0,8	360	237,77	
1	60	56,62	
1	120	103,24	
1	180	150,05	
1	240	196,98	
1,5	60	78,12	

*angepasst an die ab 01.01.2012 geltende AMPPreisV

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*
1,5	120	146,48	
1,5	180	215,09	
1,6	60	82,37	
1,6	180	227,93	

*angepasst an die ab 01.01.2012 geltende AMPPreisV

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
9101458	FLUTIFORM 50 µg/5 µg 120 Hueb...	1	DOS	Mundipharma	+	32,57	49,56	-, -
9101470	FLUTIFORM 125 µg/5 µg 120 Hue...	1	DOS	Mundipharma	+	38,33	56,62	-, -
9101493	FLUTIFORM 250 µg/10 µg 120 Hu...	1	DOS	Mundipharma	+	54,74	76,73	-, -

FLUTIFORM 50 µg/5 µg 120 Huebe Dosieraerosol

1 St MUND

P9101458 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiernummer	20347
Name	Mundipharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	MUND
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Mundipharma
<hr/>	
Bereich	Hauptadresse
Straße	Mundipharma Str. 6
Ort	65549 Limburg
Postfach	PF 1350
	65533 Limburg
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 64 31/ 7 01-0
Telefax	0 64 31/ 7 42 72; 0 64 31/ 7 01-2 34
E-Mail	mundipharma@mundipharma.de
Internet	www.mundipharma.de





FLUTIFORM 50 µg/5 µg 120 Huebe Dosieraerosol

1 St MUND

P9101458 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Sprühstoß enthält:**

-  Formoterol hemifumarat-1-Wasser 5 µg (Wirkstoff)
-  entspricht: Formoterol 4,1 µg
-  Fluticason 17-propionat 50 µg (Wirkstoff)
-  Apafluran (Hilfsstoff)
-  Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (Hilfsstoff)
-  Ethanol (Hilfsstoff)

FLUTIFORM 125 µg/5 µg 120 Huebe Dosieraerosol

1 St MUND

P9101470 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Sprühstoß enthält:**

-  Formoterol hemifumarat-1-Wasser 5 µg (Wirkstoff)
-  entspricht: Formoterol 4,1 µg
-  Fluticason 17-propionat 125 µg (Wirkstoff)
-  Apafluran (Hilfsstoff)
-  Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (Hilfsstoff)
-  Ethanol (Hilfsstoff)







FLUTIFORM 250 µg/10 µg 120 Huebe Dosieraerosol

1 St MUND

P9101493 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Sprühstoß enthält:**

-  Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (Wirkstoff)
-  entspricht: Formoterol 8,19 µg
-  Fluticason 17-propionat 250 µg (Wirkstoff)
-  Apafluran (Hilfsstoff)
-  Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (Hilfsstoff)
-  Ethanol (Hilfsstoff)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

flutiform® 50 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.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

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

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

oder

- Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind.

flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung
Dosierung

flutiform ist zur Inhalation bestimmt.

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

Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass die Dosis auf die niedrigste Dosis reduziert werden sollte, bei der eine effektive Symptomkontrolle aufrecht erhalten wird. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten von überaus großer Bedeutung.

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

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

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

Empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße), die in der Regel morgens und abends verabreicht werden, flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

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

Nur für Erwachsene:

Ist das Asthma weiterhin schlecht kontrolliert, kann die Gesamttagesdosis weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke dieses Kombinationspräparats angewendet wird – d. h. zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße) flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension. Diese höchste Wirkstärke ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen geeignet und sollte nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3). Keine der Wirkstärken von flutiform wird für Kinder unter 12 Jahren empfohlen; **flutiform soll in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.**

Besondere Patientengruppen:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Allgemeine Informationen:

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Um die korrekte Zufuhr des Arzneimittels zu gewährleisten, muss den Patienten von einem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt werden, wie das Dosieraerosol korrekt angewendet wird. Die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosieraerosols (pMDI) ist für eine erfolgreiche Behandlung unverzichtbar. Bitte 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 eine integrierte Dosisanzeige, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße herunter zählt. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er für eine Folgeverordnung eines neuen Dosieraerosols seinen Arzt kontaktieren muss, wenn die Dosisanzeige gegen Null geht. Das Dosieraerosol darf nicht mehr angewendet werden, wenn die Dosisanzeige „0“ anzeigt.

Vorbereitung des Dosieraerosols

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

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

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

Vorgehen bei Anwendung des Dosieraerosols

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und prüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Staub und Schmutz ist. Das Dosieraerosol muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden.
2. Soweit ausatmen, wie es angenehm ist, und so langsam und tief wie möglich.
3. Das Dosieraerosol senkrecht halten, so dass der Druckgasbehälter nach oben zeigt und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Das Dosieraerosol aufrecht festhalten mit dem/den Daumen an der Basis des Mundstücks und mit dem Zeigefinger/den Zeigefingern oben am Druckgasbehälter. Nicht auf das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Mit Beginn der Einatmung von oben auf den Druckgasbehälter drücken, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen und weiter gleichmäßig und tief einatmen.
5. Der Patient sollte anschließend so lange wie es für ihn problemlos möglich ist, den Atem anhalten (optimal wären etwa 10 Sekunden) und dann langsam ausatmen.
6. Das Dosieraerosol etwa eine halbe Minute lang senkrecht halten, es dann 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.

Sie können dem Patienten vorschlagen, die Inhalationstechnik vor einem Spiegel zu üben. Wenn während der Inhalation ent-

weder aus dem Dosieraerosol oder seitlich aus dem Mund ein Nebel austritt, sollte der Vorgang ab Schritt 2 wiederholt werden.

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

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

Reinigung:

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

Das Dosieraerosol sollte einmal wöchentlich gereinigt werden.

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

Patienten, die einen AeroChamber Plus®-Spacer benötigen, müssen auch die entsprechenden Hinweise des Herstellers zur korrekten Anwendung, Reinigung und Wartung des Spacers 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 Asthmatherapie erfolgt normalerweise in Stufen und das Ansprechen des Patienten sollte klinisch und über Lungenfunktionsprüfungen überwacht werden.

flutiform sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie ihre Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthmasymptome immer zur Hand haben sollten.

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

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

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

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

flutiform sollte nicht zur Initialtherapie eines Asthmas angewendet werden.

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

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

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

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

Eine Exazerbation der klinischen Asthmasymptome kann auf eine akute bakterielle Atemwegsinfektion zurückzuführen sein, deren Behandlung geeignete Antibiotika, eine Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids und einen kurzen Behandlungszyklus mit oralen Kortikosteroiden erforderlich machen kann. Als Bedarfsmedikation sollte ein schnell wirksamer inhalativer Bronchodilatator eingesetzt werden. Wie alle Kortikosteroid-haltigen inhalativen Arzneimittel muss flutiform bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose, stummer Tuberkulose und solchen mit Pilz-, Virus- oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Derartige Infektionen müssen immer angemessen behandelt werden, wenn flutiform angewendet wird.

flutiform muss bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, nicht-korrigierter Hypokaliämie oder solchen mit Neigung zu niedrigen Kalium-Serumkonzentrationen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, An-

eurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

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

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, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen Effekten und Verhaltensänderungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühle, Depression oder Reizbarkeit (vor allem bei Kindern). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht und das inhalative Kortikosteroid auf die niedrigste Dosis eingestellt wird, mit der eine effektive Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann.

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

Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden minimieren, allerdings können Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, noch über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve aufweisen. Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen einer Kortikosteroid-Notfalltherapie benötigt haben, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben. In Notfällen und in besonderen Situationen, die wahrscheinlich mit einer erhöhten Belastung verbunden sind, ist immer an diese Möglichkeit einer verbleibenden Einschränkung zu denken und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss dann in Erwägung gezogen werden. Der Grad der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann das Hinzuziehen eines Facharztes vor einem geplanten Eingriff erfordern. In Situationen mit möglicher Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte regelmäßig die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kontrolliert werden.

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen nur begrenzte Studiendaten 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 Natriumcromoglicat in nicht-pharmakologisch wirksamer Konzentration. Patienten sollten eine bestehende Cromoglicat-haltige Medikation nicht absetzen.

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von flutiform, ist ein CYP-3A4-Substrat. Die Auswirkungen einer kurzfristigen gleichzeitigen Anwendung starker CYP-3A4-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 Vorsicht geboten und die gleichzeitige Anwendung mit solchen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, 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 Nebennierensuppression 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 gleichzeitiger Anwendung eines Beta-Agonisten mit nicht-kaliumsparenden Diuretika Vor-

sicht geboten. Xanthin-Derivate und Glukokortikoide können eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat bei schwangeren Frauen, entweder alleine oder gemeinsam, aber aus separaten Inhalatoren, oder als die Fixdosen-Kombination flutiform angewendet, gibt es nur wenige Daten. Tierexper-

imentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Unmittelbar nach der Anwendung inhalativer Therapien kann paradoxer Bronchospasmus mit raschem Anstieg von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf Behandlung mit rasch wirksamen Bronchodilatoren an und sollte umgehend behandelt werden. flutiform sollte sofort abgesetzt werden.

Nach einer Begutachtung des Patienten sollte gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

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

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

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

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

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

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

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Orale Kandidose Akute Sinusitis	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ungewöhnliche Träume Agitation Insomnie	Selten
	Psychomotorische Hyperaktivität, Angstgefühle, Depression, Reizbarkeit und Verhaltensänderungen, (überwiegend bei Kindern)	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	Asthmaexazerbation Dysphonie Rachenreizung	Gelegentlich
	Dyspnoe Husten	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Diarrhö Dyspepsie	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Selten

4.9 Überdosierung

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

Formoterolfumarat:

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

Die Behandlung einer Überdosierung mit Formoterol besteht aus dem Absetzen der Medikation und der Einleitung einer angemessenen symptomatischen und/oder supportiven Therapie. Wenn als Gegenmaßnahme die vorsichtige Anwendung kardioselektiver Betablocker in Erwägung gezogen wird, ist zu beachten, dass diese einen Bronchospasmus induzieren können. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Aus-

sage über den Nutzen einer Dialyse im Fall einer Überdosierung mit Formoterol zulassen. Eine kardiale Überwachung wird empfohlen.

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

Fluticasonpropionat:

Eine akute Überdosierung mit Fluticasonpropionat verursacht in der Regel keine klinischen Probleme. Die einzige schädliche Nebenwirkung nach Inhalation einer großen Menge des Arzneimittels über einen kurzen Zeitraum ist eine Unterdrückung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse. Die Funktion der HPA-Achse erholt sich in der Regel innerhalb weniger Tage, was sich an den Cortisol-Plasmakonzentrationen verifizieren lässt. Die Behandlung mit dem inhalativen Kortikosteroid sollte in empfohlener Dosierung fortgesetzt werden, um das Asthma zu kontrollieren.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Arzneimittel repräsentieren zwei Arzneimittelklassen (ein synthetisches Kortikosteroid und einen selektiven, langwirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten) und wie auch bei anderen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten wird eine additive Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung in den Lungen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide.

Formoterolfumarat

Formoterolfumarat ist ein langwirksamer selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist (Beta-2-Agonist). Inhalatives Formoterolfumarat

wirkt lokal als Bronchodilatator in den Lungen. Die bronchodilatative Wirkung tritt schnell innerhalb von 1–3 Minuten ein und die Wirkdauer beträgt nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

flutiform

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

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

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

Kinder

In einer 12-wöchigen Studie bei Kindern mit anschließender 6-monatiger Verlängerungsphase zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit erhielten 210 Kinder im Alter von 4–12 Jahren eine Erhaltungsdosis flutiform (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 in eine 6-monatige Verlängerungsphase eintreten. 205 mit flutiform behandelte Patienten schlossen die 6-monatige Verlängerungsphase ab, in der flutiform 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 Gewebefindung. Das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 4,2 l/kg. Der prozentuale Anteil von Fluticasonpropionat, der an Plasmaproteine des Menschen gebunden wird, beträgt durchschnittlich 99 %. Fluticasonpropionat wird schwach und reversibel an Erythrozyten und in nicht relevantem Umfang 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 17β-Carbonsäurederivat von Fluticasonpropionat, das über die Cytochrom-P450-3A4-Isoform-Subfamilie (CYP 3A4) gebildet wird. Dieser Metabolit hat *in vitro* eine geringere Affinität (etwa 1/2000) als die Muttersubstanz für den Glukokortikoidrezeptor im Zytosol der menschlichen Lunge. Andere *in vitro* mit Hilfe von kultivierten humanen Hepatomzellen nachgewiesene Metabolite wurden beim Menschen nicht gefunden.

Elimination

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

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

Formoterolfumarat:

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

Resorption

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

Untersuchungen zur kumulativen Exkretion von Formoterol und/oder seinem (R,R)- und (S,S)-Enantiomer im Urin nach Inhalation einer Trockenpulver- (12–96 Mikrogramm)

oder Aerosol-Formulierung (12–96 Mikrogramm) zeigten, dass die Resorption linear mit der Dosis anstieg.

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 % (34 % primär an Albumin). In dem durch therapeutische Dosen erreichten Konzentrationsbereich kommt es nicht zur Sättigung der Bindungsstellen. Die für die Bestimmung der Plasmaproteinbindung eingesetzten Formoterol-Konzentrationen lagen über den nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm im Plasma auftretenden Konzentrationen.

Metabolismus

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

Elimination

Bei Patienten mit Asthma oder COPD, die 12 Wochen lang mit zweimal täglich 12 oder 24 Mikrogramm Formoterolfumarat behandelt wurden, wurden etwa 10 % bzw. 7 % der Dosis als unverändertes Formoterol im Urin nachgewiesen. Bei Kindern mit Asthma wurden nach mehrfacher Anwendung von 12 und 24 Mikrogramm etwa 6 % der Dosis als unverändertes Formoterol im Urin ausgeschieden. Nach Einzeldosen (12 bis 120 Mikrogramm) bei gesunden Probanden und einmaliger und wiederholter Anwendung bei Patienten mit Asthma machten das (R,R)- und (S,S)-Enantiomer 40 % bzw. 60 % des im Urin nachgewiesenen unveränderten Formoterols aus.

Nach einmaliger oraler Anwendung von ³H-Formoterol wurden 59–62 % der Dosis im Urin und 32–34 % im Stuhl nachgewiesen. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Daten zur Plasmakinetik und Exkretionsrate von Formoterol im Urin nach inhalativer Anwendung bei gesunden Probanden weisen

auf eine biphasische Elimination mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit des (R,R)- und (S,S)-Enantiomers von 13,9 bzw. 12,3 Stunden hin. Die maximale Exkretion wird schnell innerhalb von 1,5 Stunden erreicht.

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

flutiform – Fluticasonpropionat/Formoterolfumarat-Kombination

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

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

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

Resorption

flutiform – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat in Form von 2 Sprühstößen flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat von gesunden Probanden schnell ins Plasma resorbiert und erreichte innerhalb von 45 Minuten nach der Inhalation eine mittlere maximale Fluticason-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 Dosieraerosols ohne Spacer und die Daten für die Dosis 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm unter Anwendung eines Dosieraerosols mit Spacer erhalten. Die Verwendung eines AeroChamber Plus®-Spacers erhöht die mittlere systemische Bioverfügbarkeit (die

der pulmonalen Resorption entspricht) von Fluticason gegenüber der Inhalation von flutiform ohne Spacer bei gesunden Probanden um 35 %.

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

flutiform – Formoterolfumarat

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

Verteilung

Es liegen derzeit keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat speziell nach Inhalation von 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 2 Sprühstößen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm hat Fluticasonpropionat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 14,2 h.

Formoterolfumarat

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen mit flutiform bestätigten die bekannten embryo-fetalen Wirkungen der beiden Einzelkomponenten einschließlich von fetaler Wachstumsretardierung, unvollständiger Ossifikation, Embryoletalität, Gaumenspal-

ten, Ödemen und Skelettveränderungen. Diese Wirkungen wurden bei geringeren Expositionen beobachtet als bei der mit der maximal empfohlenen klinischen Dosis zu erwartenden Exposition. Bei sehr hoher systemischer Exposition mit Formoterol wurde eine geringfügig reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten festgestellt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran
Natriumcromoglicat (Ph.Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach Öffnen der Siegelolie.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 Sprühstöße je Dosieraerosol

Der Inhalator ist weiß und hat eine graue, integrierte Dosisanzeige und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem unter Druck stehenden Behälter aus Aluminium, der mit einem standardisierten Dosierventil verpresst ist. Der Druckgasbehälter ist in einen Inhalator (aus Polypropylen) mit Handauslösung („Press and Breathe“) eingesetzt, der eine Schutzkappe über dem Mundstück (ebenfalls aus Polypropylen) und eine inte-

grierte Dosisanzeige besitzt, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße angibt. Jedes Dosieraerosol gibt 120 Sprühstöße ab. Das Dosieraerosol ist in einer Hülle aus Aluminiumfolie-Laminat versiegelt und in einer Faltschachtel verpackt.

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 GmbH
Mundipharma Str. 2
65549 Limburg
Deutschland
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81897.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

07/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

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

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

oder

- Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind.

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

4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung
Dosierung

flutiform ist zur Inhalation bestimmt.

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

Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass die Dosis auf die niedrigste Dosis reduziert werden sollte, bei der eine effektive Symptomkontrolle aufrecht erhalten wird. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten von überaus großer Bedeutung.

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

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

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

Empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

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

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

Nur für Erwachsene:

Ist das Asthma weiterhin schlecht kontrolliert, kann die Gesamttagesdosis weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke dieses Kombinationspräparates angewendet wird – d. h. zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße) flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension. Diese höchste Wirkstärke ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen geeignet und sollte nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3). Keine der Wirkstärken von flutiform wird für Kinder unter 12 Jahren empfohlen;

flutiform soll in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.
Besondere Patientengruppen:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Allgemeine Informationen:

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Um die korrekte Zufuhr des Arzneimittels zu gewährleisten, muss den Patienten von einem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt werden, wie das Dosieraerosol korrekt angewendet wird.

Die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosieraerosols (pMDI) ist für eine erfolgreiche Behandlung unverzichtbar. Bitten Sie den Patienten, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die Hinweise zur Anwendung sowie die entsprechenden Piktogramme in der Packungsbeilage zu befolgen.

Der Inhalator verfügt über eine integrierte Dosisanzeige, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße herunter zählt. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er für eine Folgeverordnung eines neuen Dosieraerosols seinen Arzt kontaktieren muss, wenn die Dosisanzeige gegen Null geht. Das Dosieraerosol darf nicht mehr angewendet werden, wenn die Dosisanzeige „0“ anzeigt.

Vorbereitung des Dosieraerosols

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

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

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

Vorgehen bei Anwendung des Dosieraerosols

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und prüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Staub und Schmutz ist. Das Dosieraerosol muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden.
2. Soweit ausatmen, wie es angenehm ist, und so langsam und tief wie möglich.
3. Das Dosieraerosol senkrecht halten, so dass der Druckgasbehälter nach oben zeigt und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Das Dosieraerosol aufrecht festhalten mit dem/den Daumen an der Basis des Mundstücks und mit dem Zeigefinger/den Zeigefingern oben am Druckgasbehälter. Nicht auf das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Mit Beginn der Einatmung von oben auf den Druckgasbehälter drücken, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen und weiter gleichmäßig und tief einatmen.
5. Der Patient sollte anschließend so lange wie es für ihn problemlos möglich ist, den Atem anhalten (optimal wären etwa 10 Sekunden) und dann langsam ausatmen. Nicht in das Mundstück ausatmen.
6. Das Dosieraerosol etwa eine halbe Minute lang senkrecht halten, es dann 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.

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

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

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

Reinigung:

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

flutiform sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie ihre Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthmasymptome immer zur Hand haben sollten.

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

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

Die Behandlung mit flutiform sollte nicht während einer Exazerbation oder während einer deutlichen Verschlechterung oder aku-

ten Verstärkung des Asthmas begonnen werden.

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

flutiform sollte nicht zur Initialtherapie eines Asthmas angewendet werden.

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

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

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

Die Behandlung mit flutiform sollte bei Patienten mit Asthma nicht plötzlich beendet werden, da es zu Exazerbationen kommen kann. Die Behandlung sollte unter Aufsicht des verordnenden Arztes schrittweise ausgeschrieben 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 muss flutiform bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose, stummer Tuberkulose und solchen mit Pilz-, Virus- oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Derartige Infektionen müssen immer angemessen behandelt werden, wenn flutiform angewendet wird.

flutiform muss bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, nicht-korrigierter Hypokaliämie oder solchen mit Neigung zu niedrigen Kalium-Serumkon-

zentrationen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

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

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, cushingöide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen Effekten und Verhaltensänderungen wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühle, Depression oder Reizbarkeit (vor allem bei Kindern). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig untersucht und das inhalative Kortikosteroid auf die nied-

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

Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden minimieren, allerdings können Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, noch über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve aufweisen. Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen einer Kortikosteroid-Notfalltherapie benötigt haben, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben. In Notfällen und in besonderen Situationen, die wahrscheinlich mit einer erhöhten Belastung verbunden sind, ist immer an diese Möglichkeit einer verbleibenden Einschränkung zu denken und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss dann in Erwägung gezogen werden. Der Grad der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann das Hinzuziehen eines Facharztes vor einem geplanten Eingriff erfordern. In Situationen mit möglicher Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte regelmäßig die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kontrolliert werden.

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

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

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

Da die Anteile der Fluticason- und Formoterol-Dosis, die den systemischen Kreislauf erreichen, vorwiegend über eine Metabolisierung in der Leber eliminiert werden, ist bei

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen nur begrenzte Studiendaten 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 Natriumcromoglicat in nicht-pharmakologisch wirksamer Konzentration. Patienten sollten eine bestehende Cromoglicat-haltige Medikation nicht absetzen.

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von flutiform, ist ein CYP-3A4-Substrat. Die Auswirkungen einer kurzfristigen gleichzeitigen Anwendung starker CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Incinavir, Itraconazol, Nelfinavir, Saquinavir, Ketoconazol, Telithromycin) zusammen mit flutiform sind nur von geringer klinischer Relevanz. Dagegen ist bei Langzeittherapie Vorsicht geboten und die gleichzeitige Anwendung mit solchen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, 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 Nebennierensuppression 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 gleichzeitiger Anwendung eines Beta-Agonisten mit nicht-kaliumsparenden Diuretika Vorsicht geboten. Xanthin-Derivate und Glukokortikoiden können eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat bei schwangeren

Frauen, entweder alleine oder gemeinsam, aber aus separaten Inhalatoren, oder als die Fixdosen-Kombination flutiform angewendet, gibt es nur wenige Daten. Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Seiten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Unmittelbar nach der Anwendung inhalativer Therapien kann paradoxer Bronchospasmus mit raschem Anstieg von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf Behandlung

mit rasch wirksamen Bronchodilatoren an und sollte umgehend behandelt werden. flutiform sollte sofort abgesetzt werden. Nach einer Begutachtung des Patienten sollte gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

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

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

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

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

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

Dysphonie und Kandidose können durch Gurgeln oder Mundspülungen mit Wasser oder auch durch Zahnputzen nach der Gabe des Produktes entgegengewirkt werden. Während der Behandlung mit flutiform

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Orale Kandidose Akute Sinusitis	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ungewöhnliche Träume Agitation Insomnie	Selten
	Psychomotorische Hyperaktivität, Angstgefühle, Depression, Reizbarkeit und Verhaltensänderungen, (überwie- gend bei Kindern)	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	Asthmaexazerbation Dysphonie Rachenreizung	Gelegentlich
	Dyspnoe Husten	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Diarrhö Dyspepsie	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Selten

kann die symptomatische Behandlung von Kandidosen mit lokalen Antimykotika erfolgen.

4.9 Überdosierung

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

Formoterolfumarat:

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

Die Behandlung einer Überdosierung mit Formoterol besteht aus dem Absetzen der Medikation und der Einleitung einer angemessenen symptomatischen und/oder supportiven Therapie. Wenn als Gegenmaßnahme die vorsichtige Anwendung kardioselek-

tiver Betablocker in Erwägung gezogen wird, ist zu beachten, dass diese einen Bronchospasmus induzieren können. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Aussage über den Nutzen einer Dialyse im Fall einer Überdosierung mit Formoterol zulassen. Eine kardiale Überwachung wird empfohlen.

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

Fluticasonpropionat:

Eine akute Überdosierung mit Fluticasonpropionat verursacht in der Regel keine klinischen Probleme. Die einzige schädliche Nebenwirkung nach Inhalation einer großen Menge des Arzneimittels über einen kurzen Zeitraum ist eine Unterdrückung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse. Die Funktion der HPA-Achse erholt sich in der Regel innerhalb weniger Tage, was sich an den Cortisol-Plasmakonzentrationen verifizieren lässt.

Die Behandlung mit dem inhalativen Kortikosteroid sollte in empfohlener Dosierung fortgesetzt werden, um das Asthma zu kontrollieren.

Es gibt Berichte über seltene Fälle von akuter Nebennierenkrise. Kinder und Jugendliche <16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. Die Symptome können unspezifisch sein (Anorexie, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie). Typische Symptome einer Nebennierenkrise sind 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 Nebennierenreserve überwacht werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Arzneimittel repräsentieren zwei Arzneimittelklassen (ein synthetisches Kortikosteroid und einen selektiven, langwirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten) und wie auch bei anderen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten wird eine additive Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung in den Lungen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide.

Formoterolfumarat

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

flutiform

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

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

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

Kinder

In einer 12-wöchigen Studie bei Kindern mit anschließender 6-monatiger Verlängerungsphase zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit erhielten 210 Kinder im Alter von 4–12 Jahren eine Erhaltungsdosis flutiform (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 in eine 6-monatige Verlängerungsphase eintreten. 205 mit flutiform behandelte Patienten schlossen die 6-monatige Verlängerungsphase ab, in der flutiform 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 Flutica-

sonpropionat 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 Gewebefindung. Das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 4,2 l/kg. Der prozentuale Anteil von Fluticasonpropionat, der an Plasmaproteine des Menschen gebunden wird, beträgt durchschnittlich 99 %. Fluticasonpropionat wird schwach und reversibel an Erythrozyten und in nicht relevantem Umfang 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 17β-Carbonsäurederivat von Fluticasonpropionat, das über die Cytochrom-P450-3A4-Isoform-Subfamilie (CYP 3A4) gebildet wird. Dieser Metabolit hat *in vitro* eine geringere Affinität (etwa 1/2000) als die Muttersubstanz für den Glukokortikoidrezeptor im Zytosol der menschlichen Lunge. Andere *in vitro* mit Hilfe von kultivierten humanen Hepatomzellen nachgewiesene Metabolite wurden beim Menschen nicht gefunden.

Elimination

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

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

Formoterolfumarat:

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

Resorption

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

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

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 % (34 % primär an Albumin). In dem durch therapeutische Dosen erreichten Konzentrationsbereich kommt es nicht zur Sättigung der Bindungsstellen. Die für die Bestimmung der Plasmaproteinbindung eingesetzten Formoterol-Konzentrationen lagen über den nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm im Plasma auftretenden Konzentrationen.

Metabolismus

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 nachgewie-

sen. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

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

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

flutiform – Fluticasonpropionat/Formoterolfumarat-Kombination

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

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

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

Resorption

flutiform – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat in Form von 2 Sprühstoßen flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat von gesunden Probanden schnell ins Plasma resorbiert und erreichte innerhalb von 45 Minuten nach der Inhalation eine mittlere maximale Fluticason-Plasmakonzentration von 32,8 pg/ml. Bei Patienten mit Asthma, die Einzeldosen Fluticasonpropionat aus flutiform erhielten, wurden unter 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstoße flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm) und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstoße flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm) innerhalb von 20 Minuten und 30 Minuten mittlere maximale Plasmakonzentrationen von 15,4 pg/ml bzw. 27,4 pg/ml erzielt.

In Studien mit mehrfacher Anwendung bei gesunden Probanden führten flutiform-Dosen von 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm, 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm zu mittleren maximalen Fluticason-Plasmakonzentrationen von 21,4 pg/ml, 25,9 pg/ml bis 34,2 pg/ml bzw. 178 pg/ml. Die Daten für die Dosen mit 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm wurden durch Anwendung eines Dosieraerosols ohne Spacer und die Daten für die

Dosis 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm unter Anwendung eines Dosieraerosols mit Spacer erhalten. Die Verwendung eines AeroChamber Plus®-Spacers erhöht die mittlere systemische Bioverfügbarkeit (die der pulmonalen Resorption entspricht) von Fluticason gegenüber der Inhalation von flutiform ohne Spacer bei gesunden Probanden um 35 %.

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

flutiform – Formoterolfumarat

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

Verteilung

Es liegen derzeit keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat speziell nach Inhalation von 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 2 Sprühstoßen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm hat Fluticasonpropionat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 14,2 h.

Formoterolfumarat

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran
Natriumcromoglicat (Ph.Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach Öffnen der Siegfelle.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 Sprühstoße je Dosieraerosol

Der Inhalator ist weiß und hat eine graue, integrierte Dosisanzeige und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem unter Druck stehenden Behälter aus Aluminium,

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

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 GmbH
Mundipharma Str. 2
65549 Limburg
Deutschland
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81898.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

07/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat und 10 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 230 Mikrogramm Fluticason-17-propionat/9 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

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

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

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

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

flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß darf nur bei Erwachsenen angewendet werden.

4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung
Dosierung

flutiform ist zur Inhalation bestimmt.

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

Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass die Dosis auf die niedrigste Dosis reduziert werden sollte, bei der eine effektive Symptomkontrolle aufrecht erhalten wird. Während der Dosisreduktion ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten von überaus großer Bedeutung.

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

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

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

Empfohlene Dosis für Erwachsene:

Zweimal täglich zwei Inhalationen (Sprühstöße), die in der Regel morgens und abends verabreicht werden, flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.

Ist das Asthma des Patienten bei Anwendung der Wirkstärke flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß gut kontrolliert, kann versucht werden, die Dosis auf eine niedrigere Wirkstärke dieses Kombinationspräparates zu reduzieren, d.h. flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß oder flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß. Die Dosierung des Patienten soll stets auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, die noch eine wirksame Symptomkontrolle gewährleistet.

Jugendliche und Kinder unter 18 Jahren:

Zu dieser Wirkstärke von flutiform liegen keine Studien bei Kindern oder Jugendlichen vor. Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3).

Keine der Wirkstärken von flutiform wird für Kinder unter 12 Jahren empfohlen; flutiform soll in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß soll bei Jugendlichen nicht angewendet werden. Allerdings gibt es die niedrigeren Wirkstärken 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß oder 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm

pro Sprühstoß, die bei Jugendlichen angewendet werden dürfen.

Besondere Patientengruppen:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Allgemeine Informationen:

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Um die korrekte Zufuhr des Arzneimittels zu gewährleisten, muss den Patienten von einem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt werden, wie das Dosieraerosol korrekt angewendet wird.

Die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosieraerosols (pMDI) ist für eine erfolgreiche Behandlung unverzichtbar. Bitten Sie den Patienten, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die Hinweise zur Anwendung sowie die entsprechenden Piktogramme in der Packungsbeilage zu befolgen.

Der Inhalator verfügt über eine integrierte Dosisanzeige, die die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße herunter zählt. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass er für eine Folgeverordnung eines neuen Dosieraerosols seinen Arzt kontaktieren muss, wenn die Dosisanzeige gegen Null geht. Das Dosieraerosol darf nicht mehr angewendet werden, wenn die Dosisanzeige „0“ anzeigt.

Vorbereitung des Dosieraerosols

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

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

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

Vorgehen bei Anwendung des Dosieraerosols

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und prüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Staub und Schmutz ist. Das Dosieraerosol muss unmittelbar vor jedem Sprühstoß (Hub) geschüttelt werden.
2. Soweit ausatmen, wie es angenehm ist, und so langsam und tief wie möglich.
3. Das Dosieraerosol senkrecht halten, so dass der Druckgasbehälter nach oben zeigt und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Das Dosieraerosol aufrecht festhalten mit dem/den Daumen an der Basis des Mundstücks und mit dem Zeigefinger/den Zeigefingern oben am Druckgasbehälter. Nicht auf das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Mit Beginn der Einatmung von oben auf den Druckgasbehälter drücken, um einen Sprühstoß (Hub) auszulösen und weiter gleichmäßig und tief einatmen.
5. Der Patient sollte anschließend so lange wie es für ihn problemlos möglich ist, den Atem anhalten (optimal wären etwa 10 Sekunden) und dann langsam ausatmen. Nicht in das Mundstück ausatmen.
6. Das Dosieraerosol etwa eine halbe Minute lang senkrecht halten, es dann 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.

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

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

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

Reinigung:

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

Das Dosieraerosol sollte einmal wöchentlich gereinigt werden.

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

Patienten, die einen AeroChamber Plus®-Spacer benötigen, müssen auch die entsprechenden Hinweise des Herstellers zur korrekten Anwendung, Reinigung und Wartung des Spacers 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 Asthmatherapie erfolgt normalerweise in Stufen und das Ansprechen des Patienten sollte klinisch und über Lungenfunktionsprüfungen überwacht werden.

flutiform sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden, bei denen ein schnell und kurz wirksamer Bronchodilatator erforderlich ist. Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie ihre Arzneimittel zur Behandlung akuter Asthmasymptome immer zur Hand haben sollten.

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

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

Die Behandlung mit flutiform sollte nicht während einer Exazerbation oder während einer deutlichen Verschlechterung oder aku-

ten Verstärkung des Asthmas begonnen werden.

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

flutiform sollte nicht zur Initialtherapie eines Asthmas angewendet werden.

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

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

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

Die Behandlung mit flutiform sollte bei Patienten mit Asthma nicht plötzlich beendet werden, da es zu Exazerbationen kommen kann. Die Behandlung sollte unter Aufsicht des verordnenden Arztes schrittweise ausgeschrieben 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 muss flutiform bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose, stummer Tuberkulose und solchen mit Pilz-, Virus- oder anderen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Derartige Infektionen müssen immer angemessen behandelt werden, wenn flutiform angewendet wird.

flutiform muss bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, nicht-korrigierter Hypokaliämie oder solchen mit Neigung zu niedrigen Kalium-Serumkon-

zentrationen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

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

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

rigste Dosis eingestellt wird, mit der eine effektive Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann.

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

Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Steroiden minimieren, allerdings können Patienten, die von oralen Steroiden umgestellt werden, noch über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenreserve aufweisen. Patienten, die in der Vergangenheit hohe Dosen einer Kortikosteroid-Notfalltherapie benötigt haben, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben. In Notfällen und in besonderen Situationen, die wahrscheinlich mit einer erhöhten Belastung verbunden sind, ist immer an diese Möglichkeit einer verbleibenden Einschränkung zu denken und eine geeignete Kortikosteroidtherapie muss dann in Erwägung gezogen werden. Der Grad der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion kann das Hinzuziehen eines Facharztes vor einem geplanten Eingriff erfordern. In Situationen mit möglicher Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion sollte regelmäßig die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kontrolliert werden.

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

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

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

Da die Anteile der Fluticason- und Formoterol-Dosis, die den systemischen Kreislauf erreichen, vorwiegend über eine Metabolisierung in der Leber eliminiert werden, ist bei

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen nur begrenzte Studiendaten 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 Natriumcromoglicat in nicht-pharmakologisch wirksamer Konzentration. Patienten sollten eine bestehende Cromoglicat-haltige Medikation nicht absetzen.

Fluticasonpropionat, eine der Einzelkomponenten von flutiform, ist ein CYP-3A4-Substrat. Die Auswirkungen einer kurzfristigen gleichzeitigen Anwendung starker CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Incinavir, Itraconazol, Nelfinavir, Saquinavir, Ketoconazol, Telithromycin) zusammen mit flutiform sind nur von geringer klinischer Relevanz. Dagegen ist bei Langzeittherapie Vorsicht geboten und die gleichzeitige Anwendung mit solchen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, 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 Nebennierensuppression 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 gleichzeitiger Anwendung eines Beta-Agonisten mit nicht-kaliumsparenden Diuretika Vorsicht geboten. Xanthin-Derivate und Glukokortikoide können eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat bei schwangeren

Frauen, entweder alleine oder gemeinsam, aber aus separaten Inhalatoren, oder als die Fixdosen-Kombination flutiform angewendet, gibt es nur wenige Daten. Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Unmittelbar nach der Anwendung inhalativer Therapien kann paradoxer Bronchospasmus mit raschem Anstieg von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf Behandlung

mit rasch wirksamen Bronchodilatoren an und sollte umgehend behandelt werden. flutiform sollte sofort abgesetzt werden. Nach einer Begutachtung des Patienten sollte gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

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

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

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

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

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

Dysphonie und Kandidose können durch Gurgeln oder Mundspülungen mit Wasser oder auch durch Zähneputzen nach der Gabe des Produktes entgegengewirkt werden. Während der Behandlung mit flutiform

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Orale Kandidose Akute Sinusitis	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ungewöhnliche Träume Agitation Insomnie	Selten
	Psychomotorische Hyperaktivität, Angstgefühle, Depression, Reizbarkeit und Verhaltensänderungen, (überwie- gend bei Kindern)	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
Gefäßkrankungen	Hypertonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	Asthmaexazerbation Dysphonie Rachenreizung	Gelegentlich
	Dyspnoe Husten	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Diarrhö Dyspepsie	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Selten

kann die symptomatische Behandlung von Kandidosen mit lokalen Antimykotika erfolgen.

4.9 Überdosierung

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

Formoterolfumarat:

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

Die Behandlung einer Überdosierung mit Formoterol besteht aus dem Absetzen der Medikation und der Einleitung einer angemessenen symptomatischen und/oder supportiven Therapie. Wenn als Gegenmaßnahme die vorsichtige Anwendung kardioselek-

tiver Betablocker in Erwägung gezogen wird, ist zu beachten, dass diese einen Bronchospasmus induzieren können. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Aussage über den Nutzen einer Dialyse im Fall einer Überdosierung mit Formoterol zulassen. Eine kardiale Überwachung wird empfohlen.

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

Fluticasonpropionat:

Eine akute Überdosierung mit Fluticasonpropionat verursacht in der Regel keine klinischen Probleme. Die einzige schädliche Nebenwirkung nach Inhalation einer großen Menge des Arzneimittels über einen kurzen Zeitraum ist eine Unterdrückung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse. Die Funktion der HPA-Achse erholt sich in der Regel innerhalb weniger Tage, was sich an den Cortisol-Plasmakonzentrationen verifizieren lässt.

Die Behandlung mit dem inhalativen Kortikosteroid sollte in empfohlener Dosierung fortgesetzt werden, um das Asthma zu kontrollieren.

Es gibt Berichte über seltene Fälle von akuter Nebennierenkrise. Kinder und Jugendliche <16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1.000 Mikrogramm/Tag) anwenden, haben ein besonders hohes Risiko. Die Symptome können unspezifisch sein (Anorexie, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie). Typische Symptome einer Nebennierenkrise sind 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 Nebennierenreserve überwacht werden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoides Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Arzneimittel repräsentieren zwei Arzneimittelklassen (ein synthetisches Kortikosteroid und einen selektiven, langwirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten) und wie auch bei anderen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten wird eine additive Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiinflammatorischer Wirkung in den Lungen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide.

Formoterolfumarat

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

flutiform

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

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

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

Kinder

In einer 12-wöchigen Studie bei Kindern mit anschließender 6-monatiger Verlängerungsphase zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit erhielten 210 Kinder im Alter von 4–12 Jahren eine Erhaltungsdosis flutiform (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 in eine 6-monatige Verlängerungsphase eintreten. 205 mit flutiform behandelte Patienten schlossen die 6-monatige Verlängerungsphase ab, in der flutiform sicher war und gut vertragen wurde.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenFluticasonpropionat: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 Flutica-

sonpropionat 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 Gewebefindung. Das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 4,2 l/kg. Der prozentuale Anteil von Fluticasonpropionat, der an Plasmaproteine des Menschen gebunden wird, beträgt durchschnittlich 99 %. Fluticasonpropionat wird schwach und reversibel an Erythrozyten und in nicht relevantem Umfang 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 $\frac{1}{2.000}$) als die Muttersubstanz für den Glukokortikoidrezeptor im Zytosol der menschlichen Lunge. Andere *in vitro* mit Hilfe von kultivierten humanen Hepatomzellen nachgewiesene Metabolite wurden beim Menschen nicht gefunden.

Elimination

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

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

Formoterolfumarat:

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

Resorption

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

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

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 % (34 % primär an Albumin). In dem durch therapeutische Dosen erreichten Konzentrationsbereich kommt es nicht zur Sättigung der Bindungsstellen. Die für die Bestimmung der Plasmaproteinbindung eingesetzten Formoterol-Konzentrationen lagen über den nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm im Plasma auftretenden Konzentrationen.

Metabolismus

Formoterol wird primär über eine Metabolisierung eliminiert, wobei der wichtigste Weg der Biotransformation die direkte Glucuronidierung ist. Ein zweiter Weg ist die O-De-methylierung 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-De-methylierung (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 Auto-induktion 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 3 H-Formoterol wurden 59–62 % der Dosis im Urin und 32–34 % im Stuhl nachgewie-

sen. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

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

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

flutiform – Fluticasonpropionat/Formoterolfumarat-Kombination

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

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

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

Resorption

flutiform – Fluticasonpropionat

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat in Form von 2 Sprühstoßen flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm wurde Fluticasonpropionat von gesunden Probanden schnell ins Plasma resorbiert und erreichte innerhalb von 45 Minuten nach der Inhalation eine mittlere maximale Fluticason-Plasmakonzentration von 328 pg/ml. Bei Patienten mit Asthma, die Einzeldosen Fluticasonpropionat aus flutiform erhielten, wurden unter 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstoße flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm) und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm (2 Sprühstoße flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm) innerhalb von 20 Minuten und 30 Minuten mittlere maximale Plasmakonzentrationen von 15,4 pg/ml bzw. 27,4 pg/ml erzielt.

In Studien mit mehrfacher Anwendung bei gesunden Probanden führten flutiform-Dosen von 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm, 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm zu mittleren maximalen Fluticason-Plasmakonzentrationen von 21,4 pg/ml, 25,9 pg/ml bis 34,2 pg/ml bzw. 178 pg/ml. Die Daten für die Dosen mit 100 Mikrogramm/10 Mikrogramm und 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm wurden durch Anwendung eines Dosieraerosols ohne Spacer und die Daten für die

Dosis 500 Mikrogramm/20 Mikrogramm unter Anwendung eines Dosieraerosols mit Spacer erhalten. Die Verwendung eines AeroChamber Plus®-Spacers erhöht die mittlere systemische Bioverfügbarkeit (die der pulmonalen Resorption entspricht) von Fluticason gegenüber der Inhalation von flutiform ohne Spacer bei gesunden Probanden um 35 %.

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

flutiform – Formoterolfumarat

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

Verteilung

Es liegen derzeit keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Fluticasonpropionat oder Formoterolfumarat speziell nach Inhalation von 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 2 Sprühstoßen flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm hat Fluticasonpropionat eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 14,2 h.

Formoterolfumarat

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran
Natriumcromoglicat (Ph.Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit während der Anwendung: 3 Monate nach Öffnen der Siegfelfolie.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 Sprühstoße je Dosieraerosol

Der Inhalator ist weiß und hat eine graue, integrierte Dosisanzeige und eine hellgraue Schutzkappe über dem Mundstück. Die Suspension befindet sich in einem unter Druck stehenden Behälter aus Aluminium.

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

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 GmbH
Mundipharma Str. 2
65549 Limburg
Deutschland
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81899.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

07/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin