

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol
Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Sprühstoß mit 60 mg Suspension und Treibmittel enthält 50 µg Fluticasonpropionat (abgegeben aus dem Ventil). Dies entspricht einer aus dem Mundrohr abgegebenen Menge von 44 µg Fluticasonpropionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ist angezeigt für die Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade.

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ist angezeigt für die Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale nach wiederholt auftretenden Beschwerden bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren.

Hinweis:

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ist nicht zur Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Dosierung von inhalativ appliziertem Fluticasonpropionat sollte für jeden Patienten so angepasst werden, dass eine Kontrolle der Beschwerden erreicht werden kann. Danach sollte die individuelle Erhaltungsdosis durch schrittweise Reduktion der Gesamttagesdosis ermittelt werden. Insgesamt sollte auf die niedrigste effektive Dosis eingestellt werden.

Die Anfangsdosis sollte für jeden Patienten so angepasst werden, dass eine Kontrolle der Beschwerden erreicht werden kann. Danach sollte die individuelle Erhaltungsdosis durch schrittweise Reduktion der Gesamttagesdosis ermittelt werden.

Jugendliche sowie Kinder von 4 bis 16 Jahren:

2-mal täglich 50 bis 200 µg Fluticasonpropionat je nach Schweregrad der Erkrankung.

Das Bronchialasthma der Kinder über 4 Jahre ist bei der 2-mal täglichen Anwendung von 50 bis 100 µg Fluticasonpropionat normalerweise gut unter Kontrolle. Ansonsten kann zusätzlich die Dosis bis auf 2-mal täglich 200 µg Fluticasonpropionat erhöht werden.

Bei Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren, bei denen trotz der allgemein empfohlenen Dosierung von Fluticasonpropionat (bis zu 200 µg täglich) und trotz einer add-on Therapie mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) keine optimale Asthmakontrolle erreicht wird, sollte eine Dosiserhöhung bis zu den oben aufgeführten Tageshöchstdosierungen in Erwägung gezogen werden.

Dosierungsempfehlungen

	Einzeldosis (2-mal täglich anzuwenden)	Einzeldosis (Fluticasonpropionat)	Tagesdosis (Fluticasonpropionat)
Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol	2 Sprühstöße	100 µg	200 µg

In der Regel sollte die maximal zugelassene Tageshöchstdosis von 400 µg nicht überschritten werden. Tagesdosen oberhalb von 200 µg sollten längerfristig nicht eingesetzt werden.

Siehe Dosierungsempfehlung oben

Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren:

2-mal täglich 100 µg Fluticasonpropionat bei persistierenden Symptomen unter Anwendung mit der Inhalationshilfe Babyhaler.

In der Regel sollte die maximal zugelassene Tageshöchstdosis von 200 µg nicht überschritten werden. Tagesdosen oberhalb von 200 µg sollten längerfristig nicht eingesetzt werden. Bei vollständiger Kontrolle der asthmatischen Symptomatik sollte eine Dosisreduktion entsprechend den Richtlinien in Erwägung gezogen werden.

Hinweis:

Bei Kindern unter 6 Jahren, bei Patienten mit hohem Bedarf an Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol und bei älteren Patienten wird der Einsatz einer Inhalationshilfe (Spacer) dringend empfohlen.

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol wurde in einer klinischen Studie zusammen mit dem Babyhaler als Inhalationshilfe getestet. Die entsprechenden Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf die Anwendung mit dieser Inhalationshilfe.

Dosierung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte die Funktion der Nebennierenrinden regelmäßig kontrolliert werden. Wenn Anzeichen für eine Nebennierenrindeninsuffizienz festgestellt werden, ist die Fluticasonpropionat-Dosis schrittweise und unter sorgfältiger Überwachung zu reduzieren.

Art und Dauer der Anwendung

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Patienten sollten auf die prophylaktische Natur der Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat hingewiesen werden. Um die bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol regelmäßig – auch in beschwerdefreien Zeiten – eingesetzt werden. Grundsätzlich ist Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung.

Sollten Patienten feststellen, dass die Wirkung von kurzwirksamen Bronchodilatoren nachlässt oder dass mehr Inhalationen als üblich benötigt werden, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Fluticasonpropionat sollte regelmäßig täglich angewendet werden.

Eine therapeutische Wirkung tritt erfahrungsgemäß innerhalb von 4 bis 7 Tagen nach Behandlungsbeginn ein.

Nach der Inhalation mit Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol sollte der Mund ausgespült werden. Wenn möglich sollte Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol vor einer Mahlzeit angewendet werden.

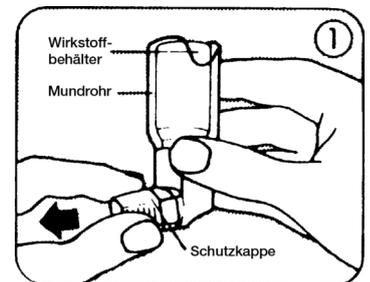
Bedienungsanleitung:

Vor der ersten Anwendung des Dosier-Aerosols oder wenn es für eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe durch leichtes Zusammendrücken der Seitenflächen vom Mundrohr abzuziehen. Das Dosier-Aerosol ist gut zu schütteln. Um sicherzustellen, dass das Dosier-Aerosol funktioniert, sind dann zwei Sprühstöße in die Luft auszulösen.

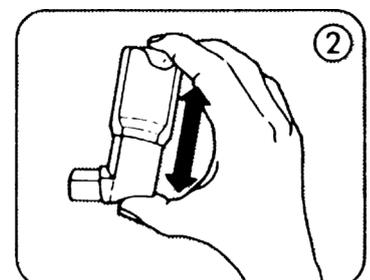
Die Anwendung sollte möglichst im Sitzen oder Stehen erfolgen.

Alle Punkte der Bedienungsanleitung sollten sorgfältig beachtet werden.

1. Durch leichtes Zusammendrücken der Seitenflächen die Schutzkappe vom Mundrohr entfernen (Abb. 1).



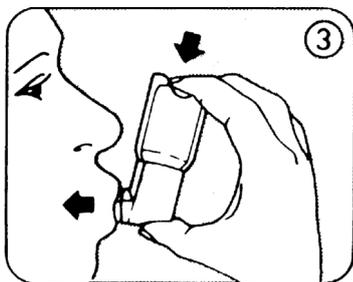
2. Das Mundrohr inklusive des Wirkstoffbehälters auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern prüfen.
3. Das Dosier-Aerosol kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass mögliche Fremdkörper entfernt werden und der Inhalt gleichmäßig durchmischt wird.
4. Das Dosier-Aerosol zwischen Daumen und Zeigefinger so halten, wie auf der Abbildung 2 gezeigt, aufrecht mit dem Behälterboden nach oben. Das Dosier-Aerosol ist bei der Inhalation senkrecht, mit dem Boden nach oben zu halten, **unabhängig von der Körperposition**. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen.



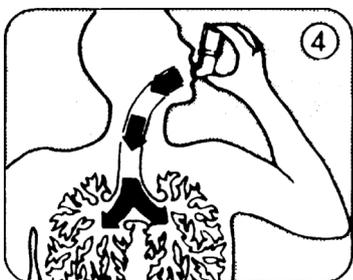
Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol



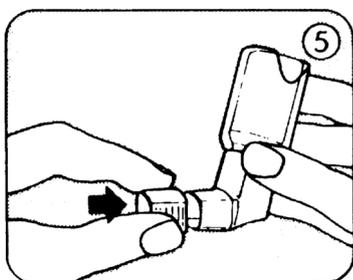
5. Langsam so tief wie möglich ausatmen, dann das Mundrohr mit den Lippen fest umschließen, aber nicht auf das Mundrohr beißen (Abb. 3).



6. Tief und gleichmäßig durch das Mundrohr einatmen. Kurz nach Beginn des Einatmens den Wirkstoffbehälter einmal fest nach unten drücken; währenddessen weiter gleichmäßig und tief einatmen (Abb. 4).



7. Den Atem so lange wie möglich anhalten. Das Mundrohr absetzen und den Zeigefinger vom oberen Ende des Dosier-Aerosols nehmen.
8. Wenn ein weiterer Sprühstoß inhaliert werden soll, das Dosier-Aerosol weiterhin aufrecht halten und ca. eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3 bis 7 wiederholt werden.
9. Danach den Mund mit Wasser spülen und dieses wieder ausspucken.
10. Die Schutzkappe wieder auf das Mundrohr aufsetzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird (Abb. 5).



Wichtig:

Die Schritte 5, 6 und 7 nicht hastig durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen zu beginnen, bevor der Sprühstoß ausgelöst wird.

Inhalationshilfe

Durch den Einsatz einer Inhalationshilfe wird die Koordination erleichtert und die unerwünschte Deposition von Wirkstoff außerhalb der Lunge vermindert.

Wenn mit einer Inhalationshilfe inhaliert werden soll, beachten Sie bitte die Bedienungsanleitung für das entsprechende Gerät.

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern kann es erforderlich sein, dass ein Erwachsener dem Kind bei der Anwendung hilft bzw. das Dosier-Aerosol bedient.

Reinigung des Dosier-Aerosols

Das Mundrohr sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe abziehen.
2. Der Wirkstoffbehälter darf nicht vom Mundrohr getrennt werden.
3. Das Mundstück und das Mundrohr innen und außen mit einem trockenen Tuch oder Taschentuch abwischen.
4. Die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Der Wirkstoffbehälter darf nicht in Wasser gelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fluticasonpropionat oder Norfluran.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein zunehmender Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zur Kontrolle der Asthmasymptome ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle des Asthma bronchiale.

In diesen Fällen sollte die bestehende Therapie überprüft werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle kann potentiell lebensbedrohlich sein. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko oder mit starken täglichen Schwankungen der Lungenfunktionswerte kann eine Überwachung der täglichen Peak-Flow-Werte angezeigt sein.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe (siehe Abschnitt 4.9). Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen und Verminderung der Knochenmasse ein und, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Deshalb ist es wichtig, die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

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

Sehr selten wurde ein Anstieg des Blutzuckers berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus berücksichtigt werden.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann die Metabolisierung von Fluticasonpropionat verzögert sein, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann.

Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose sollen während der inhalativen Anwendung von Fluticasonpropionat gleichzeitig mit einem Tuberkulostatikum behandelt werden.

Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten. Diese führten zu systemischen Kortikoid-Nebenwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir vermieden werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie, die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens nach der Anwendung ausgelöst werden. In diesem Fall sollte sofort ein kurzwirksamer Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Fluticasonpropionat soll unverzüglich abgebrochen werden, der Patient untersucht und ggf. alternative Therapien eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

In sehr seltenen Fällen wurde unter einer inhalativen Behandlung mit Fluticasonpropionat ein Churg-Strauss-Syndrom beobachtet. Diese Fälle traten zumeist im Zusammenhang mit der Reduzierung oder dem Absetzen systemischer Glukokortikoide auf. Ein direkter Kausalzusammenhang ist nicht festgestellt worden.

Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren:

Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol ist bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren mit der Inhalationshilfe Babyhaler anzuwenden. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren mit anderen Inhalationshilfen oder unter Anwendung ohne eine Inhalationshilfe vor.

Da ein *Step Down* bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund der vorhandenen inhalativen Arzneimittel nicht möglich ist, ist eine engmaschige Kontrolle notwendig.

Die Behandlung von Kindern dieser Altersgruppe hat nur bei gesicherter Diagnose eines persistierenden Asthmas ohne jegliche Anzeichen einer Infektionsbedingten bronchialen Obstruktion zu erfolgen. Die

Diagnose und Behandlung ist hier besonders engmaschig zu überwachen.

Spezielle Therapiehinweise:

Eine mögliche verminderte Funktion der Nebennierenrinde sollte in Notfallsituationen (einschließlich Operationen) sowie in Stresssituationen immer berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet haben. Eine zusätzliche Behandlung mit Glukokortikoiden sollte entsprechend der vorliegenden klinischen Situation in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Hinweise für nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelte Patienten:

Bei Patienten, die zuvor keine oder nur gelegentlich eine kurzdauernde Behandlung mit Glukokortikoiden erhalten haben, sollte die vorschriftsmäßige, regelmäßige Anwendung von Fluticasonpropionat nach 4 bis 7 Tagen zu einer Verbesserung der Atmung führen.

Starke Verschleimung und entzündliche Veränderungen können allerdings die Bronchien so weit verstopfen, dass Fluticasonpropionat lokal nicht voll wirksam werden kann. In diesen Fällen sollte die Einleitung der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (beginnend mit 40 bis 60 mg Prednisonäquivalent pro Tag) ergänzt werden. Die inhalative Therapie wird nach der schrittweisen Reduktion der systemischen Glukokortikoide fortgesetzt.

Hinweise für das Absetzen einer inhalativen Therapie mit Glukokortikoiden:

Die Behandlung mit Fluticasonpropionat sollte nicht abrupt beendet werden. Ein Absetzen der Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat sollte über eine schrittweise Dosisreduzierung erfolgen.

Hinweise für die Umstellung einer oralen auf eine inhalative Therapie mit Glukokortikoiden:

Bei vollständiger Kontrolle der mit der Erkrankung assoziierten Beschwerden kann eine Umstellung einer oralen auf eine inhalative Therapie mit Glukokortikoiden, schrittweise und unter regelmäßiger Kontrolle der Nebennierenrindenfunktion, erfolgen. Zu Beginn der Umstellung sollte Flutide mit 50 µg Dosier-Aerosol für etwa 1 Woche zusätzlich verabreicht werden. Die Tagesdosis der systemischen Glukokortikoide wird im Abstand von 1 bis 2 Wochen um 2,5 mg Prednisonäquivalent reduziert.

Patienten sollten vom behandelnden Arzt darüber aufgeklärt werden, dass innerhalb der ersten Monate nach Therapieumstellung bzw. bei einer intermittierenden oralen Anwendung, aufgrund einer eventuell bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz mit einer inadäquaten endogenen Kortisolausschüttung, in besonderen Stresssituationen oder Notfällen (z.B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen) ein zusätzlicher Bedarf an einer systemischen Glukokortikoidtherapie besteht.

Bei Umstellung von systemischen Glukokortikoiden auf die Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat können Allergien in Erscheinung treten, die durch die bisherige Behandlung unterdrückt wurden, z. B. aller-

gische Rhinitis, allergische Hauterscheinungen.

Die Inhalationstechnik des Patienten sollte dahingehend überprüft werden, dass das Auslösen des Sprühstoßes mit dem Einatmen synchronisiert ist, um sicherzustellen, dass das inhalierte Arzneimittel die Lunge optimal erreicht.

Die Anwendung von Flutide mit 50 µg Dosier-Aerosol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Flutide mit 50 µg Dosier-Aerosol kann die Wirksamkeit von Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation verstärken.

Eine Studie an gesunden Probanden zur Untersuchung von Wechselwirkungen hat gezeigt, dass durch die Anwendung von Ritonavir (ein starker Cytochrom CYP3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark ansteigen können, was sich in deutlich verringerten Serumkortisolspiegeln äußert. Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten. Diese resultierten in systemischen Kortikoid-Nebenwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression.

Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir vermieden werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren einschließlich cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen.

Andere Inhibitoren des Cytochrom CYP3A4 bewirken vernachlässigbare (Erythromycin) und geringe (Ketoconazol) Anstiege der systemischen Konzentration von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduktion der Serumkortisolkonzentrationen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikoid-Nebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Behandlung von Fluticasonpropionat an schwangeren Frauen vor.

Ergebnisse einer retrospektiven, epidemiologischen Studie zeigten kein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen in Folge einer Fluticasonpropionat-Exposition während des ersten Trimesters der Schwangerschaft, verglichen mit anderen inhalativen Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Fluticasonpropionat bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis an Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Fluticasonpropionat/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, entweder abzustillen oder die Anwendung von Fluticasonpropionat zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf Auswirkungen von Fluticasonpropionat auf die männliche oder weibliche Fertilität.

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

Fluticasonpropionat hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden allgemein aus den Daten der klinischen Prüfungen bestimmt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aufgrund der Daten aus der Spontanerfassung nach Zulassung bestimmt.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose der Mund- und Rachen-schleimhaut*	Sehr häufig
	Ösophageale Candidose	Selten
Erkrankungen des Immun-systems	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz)	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem), Atemwegsbeschwerden (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus) und anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Mögliche systemische Nebenwirkungen beinhalten (siehe Abschnitt 4.4): Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung, Verminderung der Knochendichte, Katarakt, Glaukom	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühle, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Sehr selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Heiserkeit**	Häufig
	Paradoxe Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Nasenbluten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig

* Bei manchen Patienten kann die Inhalation von Fluticasonpropionat Candidose des Mund- und Rachenraumes (Soorbefall) verursachen. Deshalb sollte unmittelbar nach der Inhalation der Mund mit Wasser ausgespült werden. Wenn möglich sollte die Inhalation vor den Mahlzeiten durchgeführt werden. Beim symptomatischen Soorbefall empfiehlt sich eine lokale antimykotische Behandlung unter Fortsetzung der Inhalationsbehandlung mit Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol.

** Fluticasonpropionat kann bei einigen Patienten Heiserkeit hervorrufen. Heiserkeit kann vorgebeugt werden, indem sofort nach der Inhalation der Mund mit Wasser ausgespült wird.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den zugelassenen Dosierungen von Fluticasonpropionat kann zu einer zeitweiligen Nebennierenrindensuppression führen. In der Regel ist keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich, da die Nebennierenrindenfunktion sich innerhalb weniger Tage erholt.

Wenn höhere als die zugelassenen Dosierungen über einen längeren Zeitraum angewendet werden, ist eine signifikante adrenale Suppression möglich. Es gibt Berichte von sehr seltenen Fällen akuter adrenerger Krisen bei Kindern, die höhere als die zugelassenen Dosen (meist 1.000 µg/Tag und mehr) über einen längeren Zeitraum (mehre-

re Monate oder Jahre) inhalierten. Die beobachteten Symptome beinhalten Hypoglykämie, Bewusstseinsstrübung und/oder Konvulsionen. Eine akute adrenale Krise kann potentiell durch Trauma, Operation, Infektion oder eine schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden.

Behandlung

Bei Patienten, die höhere als die zugelassenen Dosierungen inhalieren, ist eine engmaschige Überwachung der Nebennierenrindenfunktion notwendig. Die Dosierung sollte schrittweise reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiasthmikum, Glukokortikoid zur Inhalation, ATC-Code: R03BA05

Fluticasonpropionat entwickelt bei inhalativer Anwendung in der empfohlenen Dosierung eine ausgeprägte antientzündliche Wirkung in der Lunge und infolgedessen

kommt es zu einer Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen.

Die bei der systemischen Applikation von Glukokortikoiden möglichen Nebenwirkungen treten bei einer inhalativen Anwendung von Fluticasonpropionat nur in vergleichsweise sehr viel geringerer Ausprägung und nur bei wenigen Patienten auf. Die täglich gebildete Menge an Nebennierenrindenhormonen liegt auch bei chronischer Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat bei den meisten Patienten im Normalbereich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fluticasonpropionat-Medikationen bei Asthma während der Schwangerschaft

Eine beobachtende, retrospektive, epidemiologische Kohortenstudie, die elektronische Gesundheitsaufzeichnungen aus dem Vereinigten Königreich nutzt, wurde durchgeführt, um das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen (MCMs) aufgrund der Anwendung von inhalativem Fluticasonpropionat alleine und einer Salmeterol-Fluticasonpropionat Kombination im ersten Trimester der Schwangerschaft, im Verhältnis zur Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) ohne Fluticasonpropionat, zu bewerten. Ein Placebo-Vergleich wurde in diese Studie nicht eingeschlossen.

Innerhalb der Asthma-Kohorte mit 5.362 Schwangerschaften, die ICS-Expositionen innerhalb des ersten Schwangerschafts-Trimesters aufwiesen, wurden 131 diagnostizierte MCMs identifiziert; 1.612 (30%) erhielten Fluticasonpropionat oder Salmeterol-Fluticasonpropionat, von denen 42 diagnostizierte MCMs identifiziert wurden. Die adjustierte Odds Ratio für MCMs, die bis zu einem Jahr diagnostiziert wurden, lag bei 1,1 (95% KI: 0,5–2,3) bei Anwendung von Fluticasonpropionat gegenüber der Anwendung von ICS ohne Fluticasonpropionat für Frauen mit moderatem Asthma und bei 1,2 (95% KI: 0,7–2,0) für Frauen mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es gab keinen Unterschied in Bezug auf das Risiko für MCMs in Folge der Anwendung von Fluticasonpropionat alleine gegenüber der Anwendung einer Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat während des ersten Trimesters. Die absoluten Risiken für MCMs über die Asthmaschweregrade hinweg lagen zwischen 2,0 und 2,9 pro 100 Schwangerschaften bei Fluticasonpropionat-Exposition. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie hinsichtlich 15.840 Schwangerschaften aus der *General Practice Research Database*, bei denen keine Asthmatherapien stattfanden (2,8 MCM-Ereignisse auf 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluticasonpropionat ähneln denen anderer Glukokortikoide. Die orale Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat ist sehr niedrig (< 1%). Gründe hierfür sind die relativ geringe Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt sowie eine rasche Plasmaclearance. Diese wird hervorgerufen durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in



Flutide mite 50 µg Dosier-Aerosol

der Leber und Exkretion der Metaboliten über die Galle.

Nach inhalativer Applikation wird in Abhängigkeit von der Darreichungsform die absolute systemische Bioverfügbarkeit auf 12 bis 26 % geschätzt. Maximale Plasmaspiegel treten ca. 30 Minuten nach Inhalation auf. Je nach Untersuchungsmethode liegt die Plasmaproteinbindung zwischen 81 % und 95 %. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen ca. 2,8 h und liegt bei Kindern deutlich niedriger (1,5 h). In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (Inhalationsgerät, Spacer, Inhalationstechnik, Partikelgröße) gelangen etwa 15 bis 20 % des inhalierten Fluticasonpropionats in die Lunge. Der Rest setzt sich im Mund-Nasen-Rachenraum ab und wird zum großen Teil verschluckt. Nach oraler Applikation werden 87 bis 100 % der Dosis zum großen Teil in unveränderter Form mit den Faeces ausgeschieden. Weniger als 5 % einer oral verabreichten Dosis werden über den Urin ausgeschieden, überwiegend in Form des Hauptmetaboliten (ein durch Hydrolyse gebildetes 17-Carboxylsäurederivat von Fluticasonpropionat) und seines Glucuronid-konjugates. Die systemische Aktivität des Hauptmetaboliten ist vernachlässigbar gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies bei unterschiedlicher Applikationsart zeigten dosisabhängig Symptome der Glukokortikoid-überdosierung.

Inhalationsstudien an Ratten und Hunden bis zu 18 Monaten ergaben keine durch Fluticasonpropionat bedingten Veränderungen oder Reizungen des Respirationstraktes.

Mutagenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen unter Verwendung der üblichen Testsysteme ergaben für Fluticasonpropionat keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Kanzerogenität

In Langzeituntersuchungen zum tumorigenen Potential an der Maus (oral) und an der Ratte (inhalativ) wurden keine Hinweise auf ein tumorauslösendes Potential gefunden.

Reproduktionstoxizität

Die inhalative Verabreichung von Fluticasonpropionat an Ratten während der Embryonalentwicklung hat bei einer Dosis von 5,5 µg/kg/Tag (Plasmakonzentration > 250 bis 600 pg/ml) keine embryotoxischen Wirkungen gezeigt. Höhere Dosierungen (26 und 69 µg/kg/Tag) führten zu verminderter Gewichtszunahme und leichten intrauterinen Wachstumsretardierungen.

Bei subkutaner Gabe von 5 µg/kg/Tag oder höher sind bei verschiedenen Tierspezies maternal-toxische Effekte, embryofetale Wachstumsstörungen und eine perinatale Sterblichkeit der Nachkommen beobachtet worden. Dosierungen von 150 µg/kg/Tag und höher verursachten bei Mäusen die für Glukokortikoide bekannten Gaumenspalten. Fertilitätsstörungen konnten bei Ratten

weder in der F0- noch in der F1-Generation ausgelöst werden.

Für den Menschen liegen bisher keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat nach inhalativer Applikation in die Muttermilch übergeht. Nach systemischer Verabreichung sind Glukokortikoide in geringen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen worden.

Treibmittel Norfluran

Das Treibmittel Norfluran hat in umfassenden toxikologischen Untersuchungen keine bedenklichen Effekte gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Schutzkappe wieder auf das Mundrohr aufsetzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird.

Nicht über 30°C lagern.

Der Behälter steht unter Druck.

Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost zu schützen. Vor Temperaturen über 50 °C schützen.

Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen.

Den Behälter nicht durchbohren, gewaltsam öffnen oder verbrennen, auch wenn er scheinbar leer ist.

Nur völlig entleert wegwerfen.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckbehältern kann die therapeutische Wirkung des Arzneimittels abnehmen, wenn der Behälter kalt ist.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Dosier-Aerosol mit mindestens 120 Sprühstößen (10,6 g Suspension und Treibmittel)

Doppelpackungen mit 2 x 1 Dosier-Aerosol mit mindestens 120 Sprühstößen (10,6 g Suspension und Treibmittel)

Klinikpackungen:

Packungen mit 10 Dosier-Aerosolen mit mindestens 120 Sprühstößen (10,6 g Suspension und Treibmittel)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur vereinfachten Anwendung von Flutide Dosier-Aerosolen sind separate Inhalationshilfen (z. B. Babyhaler CE) erhältlich.

Hinweis:

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen.

Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen anwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 39639.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.02.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.11.2007

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 24117

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt