

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

FlutiHEXAL 125 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

FlutiHEXAL 250 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FlutiHEXAL 125 Mikrogramm/Sprühstoß

Eine abgemessene Dosis enthält 125 Mikrogramm Fluticason-17-propionat (abgegeben aus dem Ventil). Das entspricht einer aus dem Mundstück abgegebenen Dosis von 110 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

FlutiHEXAL 250 Mikrogramm/Sprühstoß

Eine abgemessene Dosis enthält 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat (abgegeben aus dem Ventil). Das entspricht einer aus dem Mundstück abgegebenen Dosis von 220 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Inhalator, bestehend aus einem mit einem Fluorkohlenwasserstoffpolymer beschichteten Druckbehälter aus einer Aluminiumlegierung mit einem Dosierventil, einem Auslöser und einer Staubschutzkappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale

FlutiHEXAL ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

FlutiHEXAL ist ausschließlich zur oralen Inhalation bestimmt.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit FlutiHEXAL prophylaktischer Natur ist und auch bei Symptombefreiheit regelmäßig durchgeführt werden muss.

Wenn die Patienten bemerken, dass die Wirksamkeit ihres kurzwirksamen Bronchodilatators nachlässt oder sie ihn häufiger als sonst benötigen, müssen sie ihren Arzt konsultieren.

Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis erhöht werden, bis eine Symptomkontrolle erreicht ist, bzw. bis zur geringsten wirksamen Dosis reduziert werden. Wenn die Symptomkontrolle mit der niedrigsten verfügbaren Dosis von FlutiHEXAL (125 Mikrogramm/Sprühstoß) dauerhaft möglich ist, ist im nächsten Schritt die Umstellung auf ein anderes inhalatives Fluticason-Präparat mit geringerer Dosisstärke (50 Mikrogramm/Sprühstoß) zu erwägen. Dies kann auch für die Erstbehandlung relevant sein, für die eine Dosis von 100 Mikrogramm empfohlen wird (siehe unten). Die therapeutische Wirkung tritt innerhalb von 4-7 Tagen ein.

Der verschreibende Arzt sollte berücksichtigen, dass die erforderliche Dosis Fluticason-17-propionat nur etwa halb so hoch ist wie die anderer inhalativer Steroide. Beispielsweise sind 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat in etwa äquivalent zu 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (mit FCKW) oder Budesonid.

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre
2-mal täglich 50-500 Mikrogramm.

Bei Patienten mit schwerem Asthma und während Asthma-Exazerbationen kann als Alternative zu einer oralen Kortikoid-Therapie eine vorübergehende Dosissteigerung (auf bis zu 2.000 Mikrogramm täglich bei Erwachsenen) erforderlich sein. Die therapeutische Wirkung ist dabei genau zu überwachen und zur Erhaltungstherapie sollte auf die niedrigste wirksame Dosis zurückgegangen werden.

Patienten, denen es schwerfällt, die Einatmung mit dem Aerosol-Sprühstoß zu synchronisieren, können FlutiHEXAL mit einem Volumatic® Spacer® anwenden.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichtem Asthma beträgt 100 Mikrogramm 2-mal täglich (hierfür stehen andere inhalative Fluticason-Produkte zur Verfügung). Bei mittelschwerem und schwerem Asthma wird eine Anfangsdosis von 250-500 Mikrogramm 2-mal täglich benötigt. Wenn ein zusätzlicher klinischer Nutzen erwartet wird, können Dosen bis zu 1.000 Mikrogramm 2-mal täglich angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren

FlutiHEXAL wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Es ist wichtig, dem Patienten die korrekte Inhalationstechnik zu erläutern (siehe auch Gebrauchsinformation und Hinweise zur Anwendung).

Prüfung des Inhalators

1. Bevor der Patient den Inhalator zum ersten Mal benutzt, sollte überprüft werden, ob er richtig funktioniert. Durch leichtes Drücken mit Daumen und Zeigefinger auf die Seitenflächen der Schutzkappe des Mundstücks wird die Kappe abgezogen.
2. Der Inhalator ist kräftig zu schütteln und das Mundstück vom Patienten abgewandt zu halten, ehe auf den Behälter gedrückt wird, um 1 Sprühstoß zur Probe in die Luft abzugeben. Wenn der Inhalator 1 Woche oder länger nicht benutzt wurde, sind zunächst 2 Sprühstöße des Arzneimittels in die Luft abzugeben.

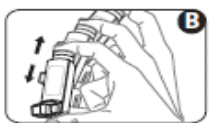
Anwendung des Inhalators

Es ist wichtig, bereits kurz vor der Auslösung des Inhalators anzufangen, so langsam wie möglich einzuatmen.

1. Bei der Inhalation entweder stehen oder aufrecht sitzen.
2. Die Schutzkappe wird vom Mundstück abgezogen. Es ist zu prüfen, dass das Mundstück innen und außen sauber und frei von Fremdkörpern ist (Abbildung A).



3. Der Inhalator ist 4- oder 5-mal zu schütteln, um sicherzustellen, dass lose Fremdkörper entfernt werden und der Inhalt des Inhalators gleichmäßig durchmischt wird (Abbildung B).



4. Der Inhalator ist senkrecht zu halten; der Daumen stützt das Mundstück von unten. Es ist so tief auszuatmen, wie es für den Patienten noch ohne Anstrengung möglich ist (Abbildung C). Im Anschluss noch nicht wieder einatmen.



5. Das Mundstück ist in den Mund zwischen die Zähne zu nehmen. Danach sind die Lippen um das Mundstück zu schließen. Nicht auf das Mundstück beißen (Abbildung D).



s

6. Es ist durch den Mund einzuatmen. Kurz nach Beginn des Einatmens wird auf das obere Ende des Behälters gedrückt und damit 1 Sprühstoß des Arzneimittels abgegeben. Währenddessen soll weiter gleichmäßig und langsam eingeatmet werden (Abbildung D).
7. Der Atem ist anzuhalten. Der Inhalator wird aus dem Mund und die Finger vom oberen Ende des Inhalators genommen. Der Atem ist ein paar Sekunden lang anzuhalten oder so lange, wie es für den Patienten ohne große Anstrengung möglich ist (Abbildung E).



8. Wenn der Arzt 2 Sprühstöße pro Anwendung verordnet hat, ist etwa eine halbe Minute zu warten, bevor der 2. Sprühstoß inhaliert wird. Für den 2. Sprühstoß sind die Schritte 3-7 zu wiederholen.
9. Danach den Mund mit Wasser ausspülen und dieses ausspucken.
10. Nach der Inhalation sollte die Schutzkappe immer sofort auf das Mundstück gesetzt werden, um Verunreinigungen fernzuhalten. Die Schutzkappe ist so fest aufzusetzen, bis sie einrastet.
11. Die ersten Male sollten vor einem Spiegel geübt werden. Wenn oben am Inhalator oder an den Seiten des Mundes „Nebel“ aufsteigen, sollte die Inhalation wiederholt werden.
12. Jugendlichen oder Patienten mit schwachen Händen fällt die Inhalation eventuell leichter, wenn sie den Inhalator mit beiden Händen halten. In diesem Fall sollten beide Zeigefinger auf das obere Ende des Inhalators und beide Daumen unter das Mundstück gelegt werden. Sollte dies nicht helfen, so kann ein Volumatic® Spacer® die Inhalation erleichtern. Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal sollte den Patienten dazu beraten.

Reinigung des Inhalators

Damit der Inhalator nicht verstopft, sollte er mindestens 1-mal wöchentlich gereinigt werden.

Zur Reinigung des Inhalators:

- Die Schutzkappe vom Mundstück abziehen.
- Den Metallbehälter hierbei nicht aus dem Kunststoffgehäuse entfernen.
- Das Mundstück innen und außen sowie das Kunststoffgehäuse mit einem **trockenen Tuch** sauberwischen.
- Die Schutzkappe wieder auf das Mundstück setzen.

Der Metallbehälter darf niemals in Wasser gelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthmabehandlung sollte nach dem Stufentherapieprogramm erfolgen. Das Ansprechen des Patienten auf die jeweilige Therapie sollte sowohl klinisch als auch durch Prüfung der Lungenfunktion überwacht werden.

Falls eine Bronchokonstriktion vorliegt, sollte diese vor Beginn der Anwendung von FlutiHEXAL behandelt werden, da sonst die Wirksamkeit vermindert sein kann. Regelmäßig sollte überprüft werden, ob die Inhalationstechnik des Patienten korrekt ist und der Sprühstoß des Inhalators mit der Einatmung synchronisiert wird, damit der Wirkstoff optimal zur Lunge gelangt wird. Während der Inhalation sollte der Patient möglichst sitzen oder stehen; der Inhalator ist für die Anwendung in senkrechter Haltung bestimmt.

Fluticason-17-propionat-Inhalationen sind nicht zur akuten Symptomlinderung geeignet. Hierfür ist die Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators erforderlich. Die Patienten sind anzuweisen, eine solche Notfallmedikation stets verfügbar zu haben.

Ein zunehmender Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika zur akuten Symptomlinderung kann ein Zeichen für eine verschlechterte Asthmakontrolle sein und sollte Anlass geben, den Therapieplan des Patienten zu überprüfen.

Eine plötzliche und progrediente Verschlechterung der Asthmakontrolle kann lebensbedrohlich sein; eine Steigerung der Kortikoid-Dosis sollte daher erwogen werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko kann eine tägliche Peak-Flow-Messung sinnvoll sein.

Bei unzureichendem Ansprechen oder schweren Asthma-Exazerbationen sollte die Dosis der Fluticason-17-propionat-Inhalationen gesteigert sowie erforderlichenfalls die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und/oder bei Infektionen der Einsatz von Antibiotika erwogen werden.

Inhalative Kortikosteroide können systemische Nebenwirkungen verursachen, gerade dann, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Kortikosteroid-Gabe (siehe Abschnitt 4.9). Mögliche systemische Effekte sind Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt, Glaukom sowie seltener verschiedene Veränderungen von Psyche oder Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Deshalb ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Kortikosteroids regelmäßig überprüft und auf das niedrigste Niveau reduziert wird, mit dem eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt einzelne Patienten, die auf die Wirkungen inhalativer Kortikosteroide deutlich empfindlicher reagieren als die Allgemeinheit.

Eine Langzeittherapie mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide kann zur Suppression der Nebennierenrindenfunktion mit akuter Addison-Krise führen. Sehr selten traten adrenale Suppression und Krisen bereits unter Dosen von 500-1.000 Mikrogramm Fluticason-17-propionat auf. Risikosituationen für eine Addison-Krise sind unter anderem Traumen, chirurgische Eingriffe, Infektionen oder eine abrupte Dosisreduktion. Die Symptome sind meist unspezifisch; es können Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hypoglykämie und Krampfanfälle auftreten. In Notfallsituationen (internistisch oder chirurgisch) und absehbaren Situationen, die voraussichtlich Stress erzeugen, ist immer an die Möglichkeit einer residualen Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion zu denken. Die Nebennierenrindenfunktion sollte regelmäßig überwacht und eine entsprechende Kortikosteroid-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Die systemische Resorption erfolgt überwiegend über die Lunge. Bei Verwendung eines Dosieraerosols mit dem Volumatic® Spacer® kann die Menge an verfügbarem Wirkstoff in der Lunge zunehmen; es ist zu beachten, dass damit auch das Risiko systemischer Nebenwirkungen ansteigt.

Die Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat darf wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgesetzt werden, sondern sollte unter ärztlicher Aufsicht ausschleichend beendet werden.

Wie bei allen inhalativen Kortikoiden ist bei der Behandlung von Patienten mit aktiver oder latenter Lungentuberkulose besondere Vorsicht erforderlich.

Sehr selten wurde ein Anstieg des Blutzuckerspiegels beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Verordnung von FlutiHEXAL an Patienten mit Diabetes mellitus ist dies zu bedenken.

Wie bei fast allen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, sodass es unmittelbar nach der Anwendung zu verstärktem Giemen kommt. In diesem Fall ist die Fluticason-17-propionat-Inhalation umgehend abubrechen und entsprechend dem klinischen Befund gegebenenfalls eine alternative Therapie einzuleiten.

Seit der Markteinführung gab es Meldungen über klinisch relevante Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticason-17-propionat und Ritonavir erhielten: Unter dieser Kombination traten systemische Kortikoidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression auf. Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat stark erhöhen. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Fluticason-17-propionat und Ritonavir zu vermeiden, sofern nicht der zu erwartende Nutzen für den Patienten das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen übersteigt. Auch bei der Kombination von Fluticason-17-propionat mit anderen starken CYP3A-Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung von Patienten, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden

Nebennierenrindenfunktion und adrenale Reserve bleiben unter Behandlung mit Fluticason-17-propionat in den empfohlenen Dosierungen in der Regel im Normbereich. Die Wirkung der Fluticason-17-propionat-Inhalationen sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden minimieren, aber dennoch bleibt ein Risiko von Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor oder intermittierend orale Steroide erhalten haben, noch eine Zeit lang bestehen. Die Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion kann so ausgeprägt sein, dass vor elektiven operativen Eingriffen die Konsultation eines Spezialisten sinnvoll ist. In Notfallsituationen (internistisch oder chirurgisch) und absehbaren Situationen, die voraussichtlich Stress erzeugen, ist immer an die Möglichkeit einer residualen Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion zu denken und eine entsprechende Kortikosteroid-Therapie zu erwägen (siehe Abschnitt 4.9).

Wegen der Möglichkeit einer Nebennierenrindeninsuffizienz sind die Patienten bei und nach der Umstellung von einer oralen Steroid-Therapie auf die Inhalationstherapie mit Fluticason-17-propionat mit besonderer Sorgfalt zu behandeln; die adrenale Funktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Nach Beginn der Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollte das Absetzen der systemischen Therapie schrittweise erfolgen. Die Patienten sollten einen Kortison-Pass mit sich führen, in dem darauf hingewiesen wird, dass in Stresssituationen eine Substitution erforderlich werden kann.

Bei kortikoidpflichtigen Patienten sollte Fluticason-17-propionat zunächst 10 Tage lang zusammen mit einem oralen Kortikoid verabreicht werden. Danach wird das systemische Kortikoid schrittweise um 2,5 mg Prednisolon (oder seinem Äquivalent) pro Monat bis zur niedrigstmöglichen Dosis ausgeschlichen.

Manche Patienten klagen während der Absetzphase über unspezifische Beschwerden, obwohl die Lungenfunktion unverändert bleibt oder sich sogar verbessert. Sie sollten ermutigt werden, die Umstellung von der systemischen auf die Inhalationstherapie mit Fluticason-17-propionat fortzuführen, sofern keine objektiven Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz bestehen.

Durch die Umstellung von der systemischen auf die Inhalationsbehandlung können gelegentlich Allergiekrankheiten wie allergische Rhinitis oder Ekzem demaskiert werden, die zuvor durch die systemische Therapie supprimiert waren. Diese Allergien sollten symptomatisch mit Antihistaminika und/oder topischen Arzneimitteln einschließlich topischer Steroide behandelt werden.

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonie-Risikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, einen niedrigen Body-Mass-Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

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 (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Normalerweise werden nach inhalativer Anwendung aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und der hohen systemischen Clearance durch Cytochrom-P450-3A4 in Darm und Leber nur geringe Plasmakonzentrationen von Fluticason-17-propionat aufgebaut. Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen durch Fluticason-17-propionat nicht zu erwarten.

Eine Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden zeigte, dass bei Anwendung von intranasalem Fluticason-17-propionat gemeinsam mit dem starken Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor Ritonavir in einer Dosis von 2-mal täglich 100 mg die Plasmakonzentrationen von Fluticason-17-propionat mehrere 100-fach anstiegen und die Serumkortisolspiegel dadurch deutlich abnahmen. Entsprechende Daten für inhalatives Fluticason-17-propionat liegen nicht vor, ein deutlicher Anstieg der Fluticason-17-propionat-Plasmaspiegel ist jedoch zu erwarten. Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurden gemeldet. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. 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 Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden nahm die Fluticason-17-propionat-Exposition nach einer Einzelinhalation um 150 % zu, wenn gleichzeitig der etwas weniger potente CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol verabreicht wurde. Die Reduktion des Plasmakortisolspiegels war dabei ausgeprägter als unter Fluticason-17-propionat allein. Auch bei Komedikation mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir erhöhen sich wahrscheinlich die systemische Fluticason-17-propionat-Exposition sowie das Risiko systemischer Nebenwirkungen. Es wird zur Vorsicht geraten; die Langzeittherapie mit diesen Kombinationen ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Studien haben auch gezeigt, dass Erythromycin eine vernachlässigbare Erhöhung der systemischen Exposition von Fluticason-17-propionat verursacht, ohne dass es zu einer signifikanten Verringerung der Serumkortisolkonzentration kommt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien ergeben keinen Hinweis auf Wirkungen von Fluticason-17-propionat auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Schwangerschaft

Zu schwangeren Frauen liegen nur begrenzte Daten vor. Eine Anwendung von Fluticason-17-propionat während der Schwangerschaft sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Fetus. Die Dosis des inhalierten Kortikosteroids ist auf die niedrigstmögliche Dosis zu titrieren, bei der eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten wird.

Ergebnisse einer retrospektiven epidemiologischen Studie ergaben im Vergleich zu anderen inhalativen Kortikosteroiden kein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Missbildungen nach Exposition mit Fluticason-17-propionat während des ersten Trimesters einer Schwangerschaft.

Reproduktionsstudien an Tieren haben für Glukokortikosteroide charakteristische Wirkungen nur bei systemischen Expositionen gezeigt, die deutlich höher waren als die, die nach Inhalation der empfohlenen Dosis beobachtet werden.

Stillzeit

Die Ausscheidung von Fluticason-17-propionat in die Muttermilch des Menschen wurde nicht untersucht. Wurden durch subkutane Anwendung bei lactierenden Laborratten messbare Plasmaspiegel erreicht, gab es auch Hinweise auf Fluticason-17-propionat in der Muttermilch. Allerdings sind bei inhalativer Anwendung von Fluticason-17-propionat bei Patienten in den empfohlenen Dosierungen die Plasmaspiegel wahrscheinlich niedrig.

Der Nutzen der Therapie mit Fluticason-17-propionat für die Frau und der Nutzen des Stillens für das Kind müssen gegen die potenziellen Gefahren für den Säugling abgewogen werden.

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

Beeinträchtigungen durch Fluticason-17-propionat sind nicht zu erwarten.



4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$, einschließlich Einzelfallberichte)

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

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden im Allgemeinen aus den Daten der klinischen Prüfungen abgeleitet. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden im Allgemeinen aufgrund spontan erfasster Meldungen festgestellt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose der Mund- und Rachenschleimhaut	Sehr häufig
	Pneumonie (bei Patienten mit COPD)	Häufig
	Candidose in der Speiseröhre	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Arzneimittelüberempfindlichkeit mit folgenden Reaktionen:	
	- allergische Hautreaktionen	Gelegentlich
	- Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem)	Sehr selten
	- respiratorische Symptome (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus)	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	- anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten
	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühle, Schlafstörungen, Verhaltensänderungen einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit (vor allem bei Kindern)	Sehr selten
	Depression, Aggression (vor allem bei Kindern)	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	verschommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Reizungen des Rachens	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Epistaxis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hämatome	Häufig

Bei einigen Patienten treten Heiserkeit und Candidose der Mund- und Rachenschleimhaut (Soor) auf. Für diese Patienten kann es hilfreich sein, nach Anwendung des Inhalators den Mund mit Wasser auszuspülen. Bei symptomatischen Candidosen empfiehlt sich eine antimykotische Lokalbehandlung unter Fortsetzung der Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat.

Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei fast allen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akut

Bei Anwendung des Arzneimittels in höheren als den zugelassenen Dosen kann eine vorübergehende Suppression der Nebennierenrindenfunktion eintreten. Dies erfordert keine Notfallmaßnahmen. Bei den betroffenen Patienten sollte die Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat in einer zur Asthmakontrolle ausreichenden Dosierung fortgesetzt werden. Die adrenale Funktion erholt sich innerhalb einiger Tage; dies kann durch Messung des Plasmakortisolspiegels verifiziert werden.

Chronisch

Wenn höhere als die zugelassenen Dosierungen über einen längeren Zeitraum angewendet werden, kann eine relevante Nebennierenrindensuppression eintreten. Sehr selten wurden akute adrenale Krisen bei Kindern beschrieben, die höhere als die zugelassenen Dosen (meist 1.000 Mikrogramm/Tag und mehr) über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate oder Jahre) inhaliert hatten. Beobachtet wurden unter anderem Hypoglykämien mit nachfolgender Bewusstseinstörung und/oder Konvulsionen. Risikosituationen für eine Addison-Krise sind Traumen, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduktion.

Eine Kontrolle der adrenalen Reserve kann angezeigt sein. Die Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollte in einer zur Asthmakontrolle ausreichenden Dosis fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glucocorticoide
ATC-Code: R03BA05

Fluticason-17-propionat ist ein Glukokortikoid mit antiphlogistischer Wirkung. Bei inhalativer Anwendung in der empfohlenen Dosierung entwickelt Fluticason-17-propionat eine ausgeprägte glukokortikoide antientzündliche Wirkung in der Lunge. Dadurch werden Asthmasymptome und Exazerbationen reduziert; Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind dabei geringer als unter systemischer Anwendung von Kortikosteroiden. Die Behandlung mit Fluticason-17-propionat ist prophylaktischer Natur. Die volle Wirkung wird nach 4-7 Behandlungstagen erreicht. Die meisten Aerosolpartikel sind kleiner als 5 Mikrometer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Patienten mit Asthma ($FEV_1 < 75\%$ des Sollwerts) ist die absolute mittlere systemische Bioverfügbarkeit geringer als bei gesunden Probanden. Die systemische Resorption geschieht vorwiegend in der Lunge und es wurde gezeigt, dass sie über einen Dosisbereich von 500-2.000 Mikrogramm linear verläuft. Fluticason-17-propionat wird initial rasch und dann über einen längeren Zeitraum langsam resorbiert.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit ist aufgrund einer Kombination aus unvollständiger gastrointestinaler Resorption und weitgehendem First-Pass-Metabolismus vernachlässigbar ($< 1\%$).



Verteilung

Nach intravenöser Gabe verteilt sich Fluticason-17-propionat weitläufig im Körper. Die Plasmaclearance ist hoch (ca. 1.150 ml/min) und das Verteilungsvolumen im *Steady State* ist groß (ca. 300 l). Fluticason-17-propionat wird zu 91 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Fluticason wird durch das Enzym CYP3A4 vorwiegend zu einem inaktiven Carboxylsäure-Metaboliten metabolisiert.

Elimination

87-100 % einer oralen Dosis werden im Stuhl ausgeschieden, bis zu 75 % in Form der Ausgangssubstanz. Daneben wurden weitere Metaboliten mit unbekannter Struktur im Stuhl gefunden. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Gabe von Kortikosteroiden an trächtige Tiere kann Abnormitäten der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten und intrauteriner Wachstumsverzögerung verursachen. Ein sehr geringes Risiko hierfür kann daher auch für den menschlichen Fetus bestehen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die fetalen Veränderungen bei Tieren nach relativ hoher systemischer Exposition beobachtet wurden.

Toxikologisch zeigten sich nur die Klasseneffekte, die für potente Kortikosteroide typisch sind, und diese nur in Dosierungen, die weit über den für die therapeutische Anwendung empfohlenen Dosierungen lagen. In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionsstudien und teratologischen Studien wurden keine neuen Wirkungen oder Einflüsse auf die Fertilität festgestellt. Fluticason-17-propionat hat *in vitro* und *in vivo* keine mutagenen Wirkungen und zeigte an Nagetieren kein tumorigenes Potenzial. In Tiermodellen ist es weder reizend noch sensibilisierend.

Bei täglicher Exposition über 2 Jahre zeigte das FCKW-freie Treibgas Norfluran an einem breiten Spektrum von Tierarten selbst bei sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen liegen, welchen Patienten voraussichtlich ausgesetzt sind, keine toxische Wirkung.

Durch die Verwendung von Norfluran als Treibmittel verändert sich das Toxizitätsprofil von Fluticason-17-propionat nicht im Vergleich zu dem bei Verwendung des herkömmlichen FCKW-Treibmittels.

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 Flüssigkeit im Behälter steht unter Druck. Vor Temperaturen über 50 °C schützen. Behälter nicht durchstechen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Frost und direkter Sonneneinstrahlung schützen.

Bei Arzneimitteln, die aus Druckbehältern verabreicht werden, kann die Wirkung abgeschwächt sein, wenn der Behälter kalt ist.

Behälter nicht öffnen, zerbrechen oder ins Feuer werfen, auch wenn er scheinbar leer ist.

Schutzkappe nach der Inhalation fest auf das Mundstück aufsetzen und einrasten lassen.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Inhalator, bestehend aus einem mit einem Fluorkohlenwasserstoffpolymer beschichteten Druckbehälter aus einer Aluminiumlegierung mit einem Dosierventil, einem Auslöser und einer Staubschutzkappe. Jeder Druckbehälter enthält 120 Sprühstöße zu je 125 bzw. 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Packungsgrößen:

1 bzw. 2 (Mehrfachpackung 2x1) Druckbehälter mit je 120 Sprühstößen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Aerosol wird durch den Mund in die Lunge inhaliert. Der Patient schüttelt den Inhalator, atmet anschließend tief aus, nimmt das Mundstück in den Mund und umschließt es mit den Lippen. Durch Druck auf den Auslöser wird das Aerosol freigesetzt; dies muss gleichzeitig mit dem Einatmen geschehen.

Jede Packung enthält eine Packungsbeilage mit genauer Anleitung zur Anwendung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

FlutiHEXAL 125 Mikrogramm/Sprühstoß
87902.00.00

FlutiHEXAL 250 Mikrogramm/Sprühstoß
87903.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

21. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

05. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig