ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluticasonpropionat „Allen“ Diskus forte 500 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosierung enthält 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 12,0 Milligramm Lactose-Monohydrat pro Dosierung.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale aller Schweregrade.
Fluticasonpropionat sollte in der COPD Therapie nur in Kombination mit einem langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum (z.B. Salmeterol) angewendet werden. Eine Langzeitmonotherapie mit oralen oder inhalativen Glucocorticoiden in der COPD Therapie wird nicht empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten soll die prophylaktische Eigenschaft der inhalativen Fluticasonpropionat-Therapie bewusst gemacht werden und, dass das Arzneimittel regelmäßig angewendet werden soll, auch bei Symptomfreiheit.

Wenn der Patient meint, dass eine Besserung mit einer Behandlung von schnell wirkenden Bronchodilatatoren nicht sehr wirkungsvoll erscheint oder der Patient mehr Inhalationen als üblich benötigt, soll eine neuerliche ärztliche Abklärung erfolgen.

Fluticasonpropionat „Allen“ Diskus ist ausschließlich zur oralen Inhalation bestimmt.

Die Dosis ist anzupassen bis eine Kontrolle der Symptome erreicht wird, oder gemäß dem individuellen Ansprechen auf die geringste wirksame Dosis zu verringern.

Zur optimalen Einstellung des Patienten je nach Alter und Schweregrad des Asthmas bzw. der COPD - Erkrankung sind folgende Stärken und Darreichungsformen von Fluticasonpropionat „Allen“ zugelassen:

Fluticasonpropionat „Allen“ Dosieraerosol junior 50 Mikrogramm; standard 125 Mikrogramm bzw. forte 250 Mikrogramm.

Fluticasonpropionat „Allen“ Diskus junior 100 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation; standard 250 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation bzw. forte 500 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation.

Asthma
Eine therapeutische Wirkung tritt innerhalb von 4 bis 7 Tagen nach Therapiebeginn ein, obwohl bei Patienten, die noch nie mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt wurden, erste Anzeichen einer Besserung schon innerhalb von 24 Stunden eintreten können.

Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre
Initial richtet sich die Dosis nach dem Schweregrad der Erkrankung:

Mildes Asthma:	100 bis 250 Mikrogramm 2mal täglich
Mittelgradiges Asthma:	250 bis 500 Mikrogramm 2mal täglich
Schweres Asthma:	500 bis 1000 Mikrogramm 2mal täglich.

Sobald eine Kontrolle der Symptome erreicht worden ist, sollte die individuelle Erhaltungsdosis durch schrittweise Verringerung der Gesamtdosis ermittelt werden. Je nach Ansprechen auf die Behandlung kann jedoch die Beibehaltung der Initialdosis erforderlich sein.

Alternativ kann bei stabiler Krankheitslage zu Beginn der Behandlung als Tagesdosis die Hälfte einer bislang inhalierten Tagesdosis von Beclometasondipropionat (oder einem vergleichbaren inhalativ anzuwendenden Glukokortikoid) eingesetzt werden.

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche von 4 bis 16 Jahren
Fluticasonpropionat „Allen“ Diskus forte 500 Mikrogramm - Pulver zur Trockeninhalation ist aufgrund der erforderlichen niedrigen Einzeldosierungen für eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht geeignet.

Initial 2mal täglich 50 Mikrogramm - 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat je nach Schweregrad der Erkrankung. Bei schweren Asthmafällen bzw. therapeutischer Notwendigkeit kann die Tagesdosis auf maximal 400 Mikrogramm Fluticasonpropionat (2x täglich 200 Mikrogramm) erhöht werden. Die Tagesdosis soll dann im Bereich von 100 bis 400 Mikrogramm Fluticasonpropionat so angepasst werden, dass eine Kontrolle der Symptome aufrechterhalten werden kann.

Kinder unter 4 Jahren
Flixotide Diskus eignet sich nicht für Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
Die Tagesdosis für Erwachsene beträgt 1000 Mikrogramm (entsprechend 2mal täglich 500 Mikrogramm Fluticasonpropionat) zusätzlich zu einem langwirksamen Bronchodilatator (z.B. LABAs).

Eine regelmäßige Anwendung ist zum Erreichen einer optimalen Wirkung, die sich innerhalb von 3 bis 6 Monaten einstellen sollte, notwendig. Sollte nach 3 bis 6 Monaten keine Besserung eintreten, muss die Diagnose neuerlich klinisch abgeklärt werden.

Falls die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat abgesetzt werden soll, sollte dies schrittweise über eine Dosisreduzierung erfolgen.

Art der Anwendung
Zur Inhalation.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Milchprotein-Allergie
- Lungen-TBC
- nicht ausreichend behandelte virale, bakterielle und pilzbedingte Infekte der Lunge
- Fluticasonpropionat „Allen“ eignet sich nicht zur Behandlung des Status asthmaticus oder akuter Anfälle von Atemnot.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein zunehmender Bedarf an kurzwirksamen inhalativen Beta2-Sympathomimetika zur Kontrolle der Asthmasymptome ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Asthmakontrolle. In diesem Fall sollte die bestehende Therapie überprüft und entsprechend angepasst werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmasymptome ist potentiell lebensbedrohlich. Es sollte dann die Erhöhung der Fluticasonpropionatdosis oder der insgesamt angewendeten Glukokortikoiddosis erwogen werden. Bei Risikopatienten kann eine tägliche Messung des Peak-Flows durchgeführt werden.

Jedes inhalative Glukokortikoid kann 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, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen ein. Seltener kommt es zu Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Daher ist es wichtig, dass die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide auf die niedrigste mögliche Dosis eingestellt wird, die eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhält (siehe Abschnitt 4.8).

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

Aufgrund der Möglichkeit der eingeschränkten adrenalen Funktion sollten Patienten, die von oraler Glukokortikoidtherapie auf Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat umgestellt

werden, sorgfältig überwacht werden. Die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren.

Nach Beginn der Behandlung mit inhalativ verabreichten Fluticasonpropionat soll die systemische Therapie schrittweise reduziert werden und Patienten sollen ermutigt werden, einen Ausweis mit sich zu führen, der auf mögliche zusätzliche Behandlungen in Stresssituationen hinweist.

Die Möglichkeit einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion soll in Notfallsituationen (wie Operationen) und bei elektiven Eingriffen, die wahrscheinlich Stress auslösen, immer berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen langen Zeitraum einnehmen. Eine geeignete zusätzliche Glukokortikoidbehandlung entsprechend den klinischen Anforderungen ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Umstellung von systemischen Glukokortikoiden auf die Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat können Allergien auftreten, die durch die bisherige Behandlung unterdrückt waren, z.B. allergischer Schnupfen, allergische Hauterscheinungen.
Die Behandlung mit Fluticasonpropionat darf nicht abrupt abgebrochen werden.

Es gab sehr selten Berichte über einen Anstieg der Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.8.). Dies sollte bei Verschreibung des Präparates an Patienten mit Diabetes mellitus in der Anamnese berücksichtigt werden.

Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten, in deren Folge systemische Glukokortikoidwirkungen einschließlich Cushing Syndrom und adrenale Suppression beobachtet wurden. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir zu vermeiden, außer der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Glukokortikoidnebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens nach der Inhalation ausgelöst werden. In diesem Fall sollte sofort ein Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Fluticasonpropionat soll unverzüglich abgebrochen und der Patient klinisch abgeklärt werden. Falls erforderlich, muss mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

<u>Sehstörung</u>
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.

<u>Pneumonie bei COPD-Patienten</u>
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 Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.
Ärzte haben bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie zu 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, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Patienten mit starken täglichen Schwankungen der Lungenfunktionswerte sollten eine tägliche Selbstkontrolle mit einem Peak-Flow-Meter durchführen.
Bei Patienten mit schwerem oder instabilem Asthma bronchiale sollten Bronchodilatatoren nicht als alleinige Therapieform angewendet werden. Patienten mit schwerem Asthma haben kontinuierlich Symptome und häufig Exazerbationen, die lebensbedrohlich verlaufen können. Die Peak-Flow-Werte liegen unter 60% des Normalwertes mit einer Variabilität von mehr als 30%. Sie kehren für gewöhnlich auch nach Anwendung von Bronchodilatatoren nicht völlig zum Normalwert zurück. Diese Patienten benötigen zusätzlich hochdosierte inhalative Glukokortikoide (siehe oben angeführte Dosierungsempfehlungen) oder orale Glukokortikoide.

Hinweise für die Umstellung von Patienten, die mit oralen Glukokortikoiden vorbehandelt sind:
Die Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat wird zu Beginn der Behandlung zusätzlich zur bestehenden Behandlung mit oralen Glukokortikoiden verabreicht. Nach zirka einer Woche wird mit der schrittweisen Reduzierung der oralen Glukokortikoiddosis begonnen. Bei bisheriger Anwendung von 10 mg oder weniger Prednisolon (oder äquivalenten Dosen anderer Glukokortikoide) sollte die Tagesdosis um nicht mehr als 1 mg Prednisolon pro Woche reduziert werden. Bei Behandlung mit mehr als 10 mg Prednisolon (oder äquivalenten Dosen anderer Glukokortikoide) kann bei sorgfältiger Überwachung der Patienten eine höhere Dosisreduzierung pro Woche erwogen werden.

Trotz gleichbleibender oder sogar verbesserter Atemfunktion können sich manche Patienten in Folge des Glukokortikoidentzugs unwohl fühlen. Trotzdem sollte die Inhalationstherapie fortgesetzt werden, vorausgesetzt, dass keine objektiven Anzeichen für eine Nebennierenrindeninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.9) vorliegen.

Fluticasonpropionat „Allen“ Diskus enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter Normalbedingungen werden nach inhalativer Verabreichung 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 klinisch relevante Wechselwirkungen durch Fluticasonpropionat unwahrscheinlich.

Eine Studie zur Untersuchung von Wechselwirkungen an gesunden Probanden hat gezeigt, dass durch die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (ein stark wirksamer Cytochrom P450 3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark ansteigen können, was sich in deutlich verringerten Serumcortisolspiegeln äußert. Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten, in deren Folge systemische Glukokortikoidwirkungen einschließlich Cushing Syndrom und adrenale Suppression beobachtet wurden. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir zu vermeiden, außer der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Glukokortikoidnebenwirkungen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger 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 Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Studien haben gezeigt, dass andere Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4 vernachlässigbare (Erythromycin) und geringe (Ketoconazol) Anstiege der systemischen Effekte von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduzierung der Serumcortisolkonzentrationen bewirken. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung mit potenten Cytochrom P450 3A4- Inhibitoren (wie z.B. Ketoconazol) aufgrund eines möglichen Anstiegs der systemischen Wirkungen von Fluticasonpropionat nur mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf die Wirkung von Fluticasonpropionat auf die männliche bzw. weibliche Fertilität.

Schwangerschaft
Es liegen begrenzte Erfahrungen an Schwangeren vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Verabreichung von Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das potentielle Risiko für den Fötus.
Reproduktionsstudien an Tieren haben nur Nebenwirkungen typisch für Glukokortikoide bei systemischer Exposition nach inhalativer Verabreichung von höheren als den empfohlenen Dosen gezeigt.

Stillzeit
Es wurde nicht untersucht, ob Fluticasonpropionat in die Muttermilch übergeht. Es gibt Hinweise aus Tierstudien mit säugenden Ratten, dass sobald Fluticasonpropionat nach subkutaner Verabreichung messbare Plasmaspiegel erreicht, in die Milch übertreten kann. Allerdings sind bei inhalativer Anwendung von Fluticasonpropionat bei Patienten in der empfohlenen Dosierung die Plasmaspiegel wahrscheinlich gering.
Die Verabreichung von Fluticasonpropionat während der Stillzeit darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das potentielle Risiko für den Fötus.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Fluticasonpropionat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 und < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100), selten (≥ 1/10000 und < 1/1000), sehr selten (< 1/10000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Daten über sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen stammen üblicherweise aus klinischen Studien, die von seltenen und sehr seltenen Nebenwirkungen aus spontanen Berichten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Candidiasis der Mund- und Rachenschleimhaut.
Candidiasis der Mund- und Rachenschleimhaut (Soor) tritt bei einigen Patienten auf. Für diese Patienten kann es hilfreich sein, nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen. Während der Therapie mit Fluticasonpropionat kann symptomatische Candidiasis mit topischer antimykotischer Medikation behandelt werden.

Häufig: Pneumonie (bei COPD Patienten)
Selten: ösophageale Candidose

Erkrankungen des Immunsystems
Es wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Erscheinungen berichtet:
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung.
Sehr selten: Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem), Atemwegsbeschwerden (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus) und anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen
Mögliche systemische Effekte schließen ein (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

Sehr selten: Cushing Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung, Verminderung der Knochendichte

Augenerkrankungen
Sehr selten: Katarakt, Glaukom
nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern).

Nicht bekannt: Depression und Aggression (besonders bei Kindern)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums
Häufig: Heiserkeit

Irritation der Rachenschleimhaut
Bei einigen Patienten kann inhalativ verabreichtes Fluticasonpropionat Heiserkeit hervorrufen. Es kann hilfreich sein, den Mund sofort nach der Inhalation mit Wasser zu spülen.

Sehr selten: paradoxer Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Nasenbluten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Blutergüsse

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine akute Inhalation von höher als zugelassene Fluticasonpropionat-Dosen kann zur vorübergehenden Einschränkung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse führen. Dies erfordert in der Regel keine Notfallmaßnahmen, da sich die Nebennierenfunktion normalerweise innerhalb von ein paar Tagen wieder erholt.

Wenn höhere als die zugelassenen Dosen über einen längeren Zeitraum inhaliert werden, ist eine signifikante adrenokortikale Suppression möglich. Es gibt Berichte von sehr seltenen Fällen akuter adrenaler Krisen, vor allem bei Kindern, die höhere als die zugelassenen Dosen (meist 1000 µg/Tag und mehr) über einen längeren Zeitraum (einige Monate oder Jahre) inhalierten. Die beobachteten Symptome beinhalten Hypoglykämie und Bewusstseinstrübung und/oder Konvulsionen. Situationen, die möglicherweise eine akute adrenale Krise auslösen können, sind das Auftreten von Verletzungen, Operationen, Infektionen oder jede zu schnelle Reduzierung der Dosierung.

Behandlung
Patienten, die höhere als die zugelassenen Dosen inhalieren, sollen engmaschig überwacht und die Dosis schrittweise reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glukokortikoid
ATC-Code: R03BA05

Fluticasonpropionat ist ein hoch aktiv anti-inflammatorisch wirkendes Glukokortikoid. Bei Inhalation in den empfohlenen Dosierungen entfaltet es seine Wirkung in der Lunge, reduziert die Asthmasymptome und verhindert eine Verschlechterung der Grunderkrankung.

Die sonst bei systemischer Therapie mit Kortikosteroiden auftretenden Nebenwirkungen werden bei inhalativer Anwendung vermieden. Sofern es die Schwere des Krankheitsbildes zulässt, stellt Fluticasonpropionat auch für Patienten, die bisher mit systemischen Glukokortikoiden behandelt wurden, eine Alternative dar.

Bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) führt Fluticasonpropionat zu einer Reduktion der Symptomatik und, bei einer Behandlungsdauer von mehreren Monaten, zu einer anhaltenden Besserung der Lungenfunktion.

<u>COPD – klinische Prüfungen</u>
TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Seretide Diskus 50/500 Mikrogramm 2x tgl. Salmeterol Diskus 50 Mikrogramm 2x tgl., Fluticasonpropionat (FP) Diskus 500 Mikrogramm 2x tgl. oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, lang wirksamen Bronchodilatatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden.

	Placebo N = 1524	**Salmeterol 50 N = 1521**	**FP 500 N = 1534**	**Seretide 50/500 N = 1533**
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Todesfälle (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio gegenüber Placebo (CIs) p Wert	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052[1]
Hazard Ratio Seretide 50/500 gegenüber Einzelkomponenten (CIs) p Wert	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Nicht signifikanter P Wert nach Adjustierung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert

Fluticasonhaltige Arzneimittel bei Asthma während der Schwangerschaft
Eine retrospektiv beobachtende epidemiologische Kohortenstudie basierend auf den elektronischen Gesundheitsaufzeichnungen des Vereinten Königreichs wurde ausgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen nach der Exposition mit inhalativen Fluticasonpropionat allein und zusammen mit Salmeterol während des ersten Trimesters relativ zu nicht-fluticasonhaltigen inhalativen Kortikosteroiden zu evaluieren. Es wurde kein Vergleich mit Placebo in dieser Studie durchgeführt.
Innerhalb der Asthma Kohorte, bestehend aus 5362 ICS exponierten Schwangerschaften im ersten Trimester, wurden 131 mit schweren angeborenen Fehlbildungen diagnostiziert; 1612 (30%) hatten eine Exposition gegenüber FP oder Salmeterol-FP, wovon bei 42 eine schwere angeborene Fehlbildung diagnostiziert wurde. Die adjustierten Odds Ratios für die im ersten Jahr diagnostizierten schweren angeborenen Fehlbildungen lagen für Exposition gegenüber FP versus nicht FP-haltige ICS bei 1,1 (95%CI:0,5-2,3) für Frauen mit moderatem Asthma und bei 1,2 (95%CI: 0,7-2,0) für Frauen mit erheblichen bis schwerem Asthma. Kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen wurde nach Exposition im ersten Trimester mit FP allein versus Salmeterol-FP Kombination gefunden. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen lag je nach Schwere des Asthmas im Bereich von 2,0 bis 2,9 für 100 FP-exponierte Schwangerschaften. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie an 15.840 Schwangerschaften ohne Asthmatherapie aus der General Practice Research Database (2,8 schwere angeborene Fehlbildungsfälle pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die absolute Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat wurde für jedes der verfügbaren Inhalationsgeräte innerhalb und zwischen den Studienvergleichen aufgrund von inhalativen und intravenösen pharmakokinetischen Daten bewertet. Bei gesunden Probanden wurde für die absolute Bioverfügbarkeit ein angenäherter Wert von 7,8% für den Fluticasonpropionat Diskus bzw. 10,9% für das Fluticasonpropionat Dosieraerosol festgestellt.

Bei Patienten mit COPD oder Asthma ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden. Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich in den Lungen statt und zwar anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vor-systemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1% zur Folge hat. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der systemischen Exposition mit Erhöhung der inhalierten Dosis.

Verteilung
Nach i.v.-Gabe verteilt sich Fluticasonpropionat sehr rasch im Organismus (Verteilungsvolumen ca. 300 l). Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

Biotransformation
Fluticasonpropionat zeigt eine hohe Plasmaclearancerate (ca. 1,1 l/min), die auf eine hepatobiliäre Exkretion zurückzuführen ist. Fluticasonpropionat gelangt sehr schnell aus der systemischen Zirkulation, dies ist hauptsächlich auf die Umwandlung zu einem inaktiven Carboxylsäuremetaboliten durch das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 zurückzuführen. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Inhibitoren geboten, da die Möglichkeit einer vermehrten Aufnahme von Fluticasonpropionat besteht.

Elimination
Die maximalen Blutspiegel von Fluticasonpropionat werden innerhalb von 3-4 Stunden um etwa 98% reduziert und nach einer terminalen Plasmahalbwertszeit von ungefähr 8 Stunden findet man nur noch äußerst niedrige Fluticasonpropionat-Blutspiegel. Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar (< 0,2%) und weniger als 5% als der Metabolit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Toxizität zeigten bei höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen nur Wirkungen, die typisch für potente Glukokortikoide sind. Bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe, Reproduktionsstudien sowie Teratogenitätsstudien wurden keine unbekannten Effekte festgestellt.
In vitro und in vivo Untersuchungen ergaben für Fluticasonpropionat keine Hinweise auf eine mutagene Aktivität und es wurden auch keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential bei Nagetieren gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milcheiweiß)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Der Diskus ist in eine Folie eingeschweißt, die kurz vor der ersten Anwendung zu öffnen ist. Folie nach dem Öffnen wegwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Diskus enthält 60 einzeln verpackte (verblisterte) Dosen.
Jede dieser Einzeldosen ist sorgfältig abgemessen und hygienisch verpackt.
Der Diskus ist zusätzlich in Folie verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wenn der Diskus aus der Originalverpackung genommen und die Folie entfernt wird, befindet er sich in geschlossener Stellung. Ein unbenutzter Diskus enthält 60 genau abgemessene und separat verpackte Einzeldosen des Arzneimittels in Pulverform.

Die Folie des Blisternapfs wird erst unmittelbar vor der Inhalation durchstochen, wodurch ein weitgehender Ausschluss der Luftfeuchtigkeit gewährleistet ist.

Eine spezifische Wartung bzw. ein neuerliches Auffüllen des Diskus ist nicht erforderlich. Die Restdosis-Anzeige zeigt die Anzahl der noch verfügbaren Einzeldosen. Die Anzeige (Sichtfenster) befindet sich auf der Oberseite des Diskus, die letzten fünf Dosen (5-0) sind farblich rot unterlegt, dies soll daran erinnern, dass der Inhalt dieses Diskus zu Ende geht.

Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Behandlung mit inhaliertem Fluticasonpropionat eine prophylaktische Therapie darstellt und daher, auch wenn er keine Asthmasymptome verspürt, regelmäßig inhaliert werden soll.

Die Wirkung setzt bei regelmäßiger Anwendung nach 4-7 Tagen ein. Bei Patienten, die vorher noch nicht mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt wurden, kann eine Wirkung auch schon früher, manchmal schon nach 24 Stunden, spürbar sein.

Der Arzt sollte den Patienten hinsichtlich der Handhabung und Inhalationstechnik einweisen und sich von der richtigen Anwendung wiederholt überzeugen, um sicherzustellen, dass während des Einatmens die Einzeldosis fehlerfrei inhaliert wird.

Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Diskus

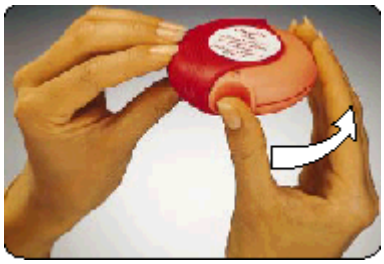
Die Funktionsweise des Diskus
Der Gebrauch des Diskus ist einfach.
Wenn eine Anwendung der Medikation erforderlich ist, sind nur die folgenden fünf Schritte durchzuführen: **öffnen – laden – inhalieren – schließen –spülen**.

Durch Verschieben des Hebels wird im Bereich des Mundstückes eine schmale Öffnung freigelegt. Gleichzeitig wird damit eine Einzeldosis aus der Verblisterung freigesetzt.
Somit ist der Diskus gebrauchsfertig, und eine Dosis kann inhaliert werden.

Beim Schließen des Diskus geht der Hebel automatisch in die Ausgangsposition zurück, und der Diskus ist für eine neuerliche Anwendung bereit.
Die Umhüllung schützt den Diskus, während er nicht in Gebrauch ist.

Beschreibung der einzelnen Schritte
Der Diskus ist in eine Folie verpackt. Diese schützt vor Feuchtigkeit und sollte kurz vor der ersten Anwendung geöffnet werden. Nach dem Öffnen sollte sie weggeworfen werden.

1. ÖFFNEN
Den Diskus mit einer Hand an der Umhüllung festhalten und den Daumen der zweiten Hand in die Daumenmulde setzen. Den Daumengriff so weit wie möglich von sich wegschieben.



2. LADEN
Den Diskus so halten, dass das Mundstück dem Gesicht zugewandt ist. Den Hebel soweit wie möglich von sich wegschieben, bis ein Klickgeräusch zu hören ist. Nun ist der Diskus gebrauchsfertig. Jedes Mal, wenn der Hebel in dieser Weise betätigt wird, wird eine Einzeldosis freigesetzt. Eine Kontrolle über die Anzahl der schon aufgebrauchten bzw. der noch verfügbaren Dosen gewährleistet die Restdosis-Anzeige.
„Nicht mit dem Hebel „spielen“, weil dadurch stets Medikation freigesetzt wird und somit verloren geht. Darüber hinaus kann die Funktionstüchtigkeit des Diskus beeinträchtigt werden.

3. INHALIEREN
Bevor die erste Inhalation durchgeführt wird, ist die gesamte Information dieses Abschnitts sorgfältig zu lesen.
Den Diskus vom Mund abgewandt halten. und gründlich ausatmen, „dabei nicht in den Diskus“ hineinblasen“. Sodann das Mundstück mit den Lippen umschließen und tief einatmen. Dabei den Atem für etwa 10 Sekunden anhalten bzw. solange es möglich ist und langsam ausatmen. Möglicherweise kann trotz richtiger Anwendung des Diskus das Pulver auf der Zunge weder geschmeckt noch gespürt werden.

4. SCHLIESSEN
Um den Diskus wieder zu verschließen, einen Daumen in die Daumenmulde setzen und den Daumengriff so weit wie möglich zu sich zurückschieben.
Wenn der Diskus korrekt geschlossen ist, ist wiederum ein „klick“ zu hören. Der Hebel befindet sich in seiner Ausgangsposition, und der Diskus ist bereit für eine neuerliche Anwendung.

5. SPÜLEN
Danach den Mund mit Wasser ausspülen und das Wasser ausspucken.

Wenn zwei Inhalationen unmittelbar hintereinander angewendet werden sollen, muss nach der ersten Inhalation der Diskus geschlossen werden und für die zweite Inhalation die Schritte 1. bis 4, wiederholt werden.

Beachten Sie bitte noch die folgenden Hinweise
- Den Diskus stets im Trockenen aufbewahren.
- Den Diskus bei Nichtbenutzung schließen.
- Nicht in den Diskus hineinatmen.
- Den Hebel nur dann betätigen, wenn tatsächlich eine Inhalation der Medikation benötigt wird.

- Die ärztlich verordnete Dosis soll nicht überschritten werden.
- Der Diskus ist außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.
- Die Anwendung soll vor den Mahlzeiten erfolgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allen Pharmazeutika Ges.m.b.H, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135050

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 01.August 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.