



**FlutiHEXAL® 125 Mikrogramm/Sprühstoß**  
**FlutiHEXAL® 250 Mikrogramm/Sprühstoß**

**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

Ein Inhalator, bestehend aus einem 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 über 16 Jahre.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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 kurz wirksamen Bronchodilatators nachlässt oder dass sie ihn häufiger als sonst anwenden müssen, müssen sie ihren Arzt konsultieren.

Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis angepasst 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. 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 Beclometason-dipropionat (mit FCKW) oder Budesonid.

Dosierung für Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre

2-mal täglich 50-500 Mikrogramm

Bei Patienten mit schwerem Asthma und während Asthma-Exazerbationen kann als Alternative zur 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.

Besondere Patientengruppen

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

**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 Sie den Inhalator zum 1. Mal benutzen, sollten Sie überprüfen, ob er richtig funktioniert. Drücken Sie mit Daumen und Zeigefinger leicht auf die Seitenflächen der Schutzkappe des Mundstücks und ziehen Sie die Kappe ab.
2. Schütteln Sie den Inhalator kräftig, halten Sie das Mundstück von sich abgewandt und drücken Sie auf den Behälter, um 1 Sprühstoß zur Probe in die Luft abzugeben.

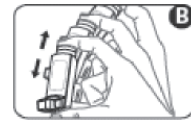
Anwendung des Inhalators

Wichtig ist, dass Sie bereits kurz vor der Auslösung des Inhalators anfangen, so langsam wie möglich einzuatmen.

1. Bei der Inhalation sollten Sie entweder stehen oder aufrecht sitzen.
2. Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück ab. Vergewissern Sie sich, dass das Mundstück innen und außen sauber und frei von Fremdkörpern ist (Abbildung A).



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



4. Halten Sie den Inhalator senkrecht; der Daumen stützt das Mundstück von unten. Atmen Sie so tief aus, wie es für Sie noch ohne Anstrengung möglich ist (Abbildung C). Atmen Sie noch nicht wieder ein.



5. Nehmen Sie das Mundstück in den Mund zwischen die Zähne und schließen Sie die Lippen um das Mundstück. Beißen Sie nicht auf das Mundstück (Abbildung D).



6. Atmen Sie durch den Mund ein. Drücken Sie kurz nach dem Beginn der Einatmung auf das obere Ende des Behälters und geben damit 1 Sprühstoß des Arzneimittels ab. Atmen Sie währenddessen weiter gleichmäßig und langsam ein (Abbildung D).
7. Halten Sie den Atem an, nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund und den Finger vom oberen Ende des Inhalators. Halten Sie den Atem ein paar Sekunden lang an bzw. so lange, wie es für Sie ohne große Anstrengung möglich ist (Abbildung E).





8. Wenn der Arzt Ihnen 2 Sprühstöße pro Anwendung verordnet, warten Sie bitte etwa eine halbe Minute, bevor Sie den 2. Sprühstoß inhalieren. Wiederholen Sie für den 2. Sprühstoß die Schritte 3-7.
9. Spülen Sie danach Ihren Mund mit Wasser aus (bitte nicht schlucken, sondern ausspucken).
10. Setzen Sie nach der Inhalation die Schutzkappe immer sofort auf das Mundstück, um Verunreinigungen fernzuhalten. Setzen Sie die Schutzkappe fest auf, bis sie einrastet.
11. Üben Sie die ersten Male vor einem Spiegel. Wenn Sie oben am Inhalator oder an den Seiten Ihres Mundes „Nebel“ aufsteigen sehen, sollten Sie die Inhalation wiederholen.
12. Jugendlichen oder Patienten mit schwachen Händen fällt die Inhalation eventuell leichter, wenn sie den Inhalator mit beiden Händen halten. Legen Sie in diesem Fall beide Zeigefinger auf das obere Ende des Inhalators und beide Daumen unter das Mundstück. Wenn es dann immer noch nicht besser klappt, kann ein Volumatic Spacer die Inhalation erleichtern. Lassen Sie sich von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal dazu beraten.

#### Reinigung des Inhalators

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

Zur Reinigung des Inhalators:

- Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück ab.
- Ziehen Sie aber niemals den Metallbehälter aus dem Kunststoffgehäuse.
- Wischen Sie das Mundstück innen und außen sowie das Kunststoffgehäuse mit einem **trockenen Tuch** sauber.
- Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf das Mundstück.

**Legen Sie den Metallbehälter nicht in Wasser.**

#### 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 Asthma-Behandlung 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 in der Lunge deponiert 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 kurz wirksamen Bronchodilatators erforderlich. Die Patienten sind anzuweisen, eine solche Notfallmedikation stets verfügbar zu haben.

Ein zunehmender Bedarf an kurz wirksamen Beta-2-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 Asthma-Kontrolle 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 werden sowie erforderlichenfalls die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und/oder bei Infektionen der Einsatz von Antibiotika erwogen werden.

Inhalative Kortikosteroide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere 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 wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, 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 deut-

lich 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 und eine entsprechende Kortikosteroid-Therapie zu erwägen (siehe Abschnitt 4.9).

Die systemische Resorption erfolgt überwiegend über die Lunge. Bei Verwendung eines Dosieraerosols mit dem Volumatic Spacer kann die Lungendeposition 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 abbrechen 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 erhiel-



ten: Unter dieser Kombination traten systemische Kortikoidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression auf. 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 Nebennierenrindensuffizienz 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 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 bessert. Sie sollten ermutigt werden, die Umstellung von der systemischen auf die Inhalationstherapie mit Fluticason-17-propionat fortzuführen, sofern keine objektiven Zeichen einer Nebennierenrindensuffizienz bestehen.

Durch die Umstellung von der systemischen auf die Inhalationsbehandlung können gelegentlich Allergierkrankheiten 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.

Die Anwendung von FlutiHEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels FlutiHEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

**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 ansteigen und die Serumkortisolspiegel dadurch deutlich abnehmen. 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. Die Kombination von Fluticason-17-propionat mit Ritonavir ist zu vermeiden, sofern der zu erwartende Nutzen nicht das erhöhte Risiko der systemischen Kortikoid-Wirkungen übersteigt.

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 Keto-

conazol 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 erhöht 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.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**  
**Fertilität**

Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Fluticason-17-propionat auf die Fertilität vor. In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionsstudien und teratologischen Studien wurden keine neuen Wirkungen auf die Fertilität festgestellt. Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Fluticason-17-propionat zu vermeiden, wenn eine Schwangerschaft geplant ist.

**Schwangerschaft**

Die Sicherheit der Anwendung von Fluticason-17-propionat während der Schwangerschaft beim Menschen ist bisher nur unzureichend belegt. Daten aus einer begrenzten Zahl (200) exponierter Schwangerschaften deuten nicht auf unerwünschte Wirkungen des Fluticason-Dosieraerosols auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen hin. Weitere relevante epidemiologische Daten stehen bisher nicht zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.3). Da der Fluticason-Inhalator den Wirkstoff inhalativ direkt in die Lungen abgibt, wird die hohe Exposition vermieden, die bei systemischer Anwendung von Kortikosteroiden auftritt. 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.

**Stillzeit**

Bisher wurde nicht untersucht, ob Fluticason-17-propionat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die subkutane Injektion von Fluticason-17-propionat bei säugenden Labormäusen führte zu messbaren Plasmaspiegeln und zum Nachweis von Fluticason-17-propionat in der Muttermilch. Beim Menschen sind die Plasmaspiegel bei einer Inhalationstherapie in den empfohlenen Dosierungen jedoch wahrscheinlich niedrig. Wenn Fluticason-17-propionat von stillenden Müttern verwendet wird, sind die therapeutischen Vorteile gegen die potentiellen Gefahren für Mutter und Kind abzuwägen.



**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**

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

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

Nebenwirkungen siehe Tabelle.

Bei einigen Patienten treten Heiserkeit und Candidose der Mund- und Rachen-

schleimhaut (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, Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

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

**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 Mes-

sung 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 Bewusstseinsstrübung 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, Glukokortikoide  
 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 gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche systemische Bioverfügbarkeit bei Anwendung des Fluticason-Inhalats je nach dem verwendeten Inhalationsgerät 5-11 % der nominalen Dosis. Bei Patienten mit Asthma (FEV<sub>1</sub> < 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.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose der Mund- und Rachenschleimhaut	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Arzneimittelüberempfindlichkeit mit folgenden Reaktionen: - allergische Hauterscheinungen - Angioödem (überwiegend faciales und oropharyngeales Ödem) - respiratorische Symptome (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus) - anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
		Sehr selten
		Sehr selten
		Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hämatome	Häufig



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 Carboxylsäuremetaboliten 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**

Kortikoid-Gaben an trächtige Tiere können Abnormalitäten 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 Klarseneffekte, die für potente Kortikosteroide typisch sind und diese nur in Dosierungen, die weit höher als die 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 Potential. In Tiermodellen ist es weder reizend noch sensibilisierend.

Bei täglicher Exposition eines breiten Spektrums von Tierarten über 2 Jahre zeigte das FCKW-freie Treibgas Norfluran selbst bei sehr hohen, d. h. weit über den voraussichtlich von Patienten aufgenommen liegenden Dampfkonzentrationen, keine toxischen Wirkungen.

Durch die Verwendung von Norfluran als Treibmittel verändert sich das Toxizitäts-

profil 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 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 (Bündelpackung 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 der Einatmung 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**

21. August 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig