



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluticasonpropionat Elpen 250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Fluticasonpropionat Elpen 500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluticasonpropionat Elpen 250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Jede Einzeldosis Fluticasonpropionat Elpen enthält 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Fluticasonpropionat Elpen 500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Jede Einzeldosis Fluticasonpropionat Elpen enthält 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Einzeldosis Fluticasonpropionat Elpen enthält etwa 14 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale bei Erwachsenen.

Behandlung der schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, COPD (FEV₁ < 50 % des vorhergesagten Normwertes) in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren bei Patienten mit wiederkehrenden Exazerbationen in der Vorgeschichte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fluticasonpropionat Elpen ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen prophylaktisch ist und dass das Arzneimittel für eine optimale therapeutische Wirkung täglich angewendet werden muss, auch bei Symptomfreiheit.

Wenn der Patient die Erfahrung macht, dass die Behandlung mit kurzwirksamen Bronchodilatoren weniger wirksam erscheint oder dass mehr Inhalationen als üblich nötig sind, soll ein Arzt aufgesucht werden.

Die Dosis ist anzupassen, bis eine wirksame Kontrolle der Symptome erreicht wird, oder sie wird gemäß dem individuellen Ansprechen auf die niedrigste wirksame Dosis verringert.

Asthma

Die Dosierung ist individuell.

Erwachsene: 250 oder 500 Mikrogramm zweimal täglich

Verschreibende Ärzte müssen sich darüber bewusst sein, dass Fluticasonpropionat bei etwa der Hälfte der in Mikrogramm ausge-

drückten Tagesdosis genauso wirksam ist, wie andere inhalative Steroide, z. B. entsprechen 100 Mikrogramm Fluticasonpropionat in etwa 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Inhalationsspray mit Freonen) oder Budesonid.

Eine vorübergehende Erhöhung der Dosis (bei Erwachsenen bis zu 2.000 Mikrogramm/Tag) kann als Alternative zu oralen Steroiden bei Patienten mit schwerem Asthma oder im Zusammenhang mit Exazerbationen notwendig werden.

Das Ansprechen auf die Behandlung muss überwacht werden, und es muss jeder Versuch unternommen werden, die niedrigste effektive Dosis für die Erhaltungstherapie zu bestimmen.

COPD

Erwachsene

500 Mikrogramm zweimal täglich.

Die Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen kann in einigen Fällen die orale Steroidbehandlung ersetzen oder in vielen Fällen zu einer Dosisreduktion oraler Steroide führen.

Nach einem Behandlungszeitraum mit Fluticasonpropionat Elpen ist die Erholung der vorübergehenden Einschränkung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse im Anschluss an das Absetzen der oralen Steroide möglich.

Für Patienten, die auf orale Steroide angewiesen sind, wird empfohlen, Fluticasonpropionat Elpen 10 Tage lang zusammen mit der zuvor verwendeten Dosis oraler Steroide anzuwenden. Die orale Dosis wird dann sukzessive um z. B. 2,5 mg Prednisolon monatlich oder das Äquivalent, auf das niedrigste mögliche Niveau reduziert.

Bei akuter Verschlechterung, insbesondere in Verbindung mit erhöhter Viskosität und vermehrter Bildung von Schleimproben, muss die Behandlung durch eine kurzzeitige Einnahme von oralen Steroiden ergänzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Fluticasonpropionat Elpen wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Handhabung

Eine Dosis wird durch Öffnen des Inhalators geladen. Der Inhalator wird im Mund positioniert und die Lippen werden um das Mundstück herum geschlossen. Die Dosis kann nun eingeatmet werden. Der Inhalator wird nach der Anwendung geschlossen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

Jede Bronchokonstriktion muss vor Beginn der Behandlung behandelt werden, da die Wirkung sonst schwächer sein könnte als erwartet.

Fluticasonpropionat Elpen ist nicht für die Behandlung akuter Asthmasymptome vorgesehen, für die schnell- und kurzwirksame Bronchodilatoren notwendig sind, sondern zur Langzeitbehandlung. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Inhalator für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalls stets mit sich zu führen.

Ein zunehmender Bedarf an kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Asthmakontrolle. In diesen Fällen sollte die bestehende Therapie überprüft werden und der Patient angewiesen werden ärztlichen Rat einzuholen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potentiell lebensbedrohlich und der Patient sollte angewiesen werden sofort ärztlichen Rat einzuholen. Eine Behandlung mit einer erhöhten Dosis Kortikosteroide sollte erwogen werden. Bei Risikopatienten sollte eine tägliche Messung der Lungenfunktion durchgeführt werden.

Bei manchen Patienten kann die Inhalation von Fluticasonpropionat Heiserkeit und Soorbefall des Mund- und Rachenraumes verursachen. Deshalb sollte unmittelbar nach der Inhalation der Mund mit Wasser ausgespült werden. Wenn möglich sollte die Inhalation vor den Mahlzeiten durchgeführt werden. Beim symptomatischen Soorbefall empfiehlt sich eine lokale antimykotische Behandlung unter Fortsetzung der Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat Elpen. Bei Infektionen der Atemwege kann eine Behandlung mit Antibiotika erforderlich sein.

Jedes inhalative Kortikosteroid kann systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener während der Inhalationstherapie auf als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen und die Verminderung der Knochenmineraldichte 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).

Sehstörungen

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.

Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosen erhalten, müssen sorgfältig überwacht und die Dosis muss schrittweise reduziert werden.

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

Aufgrund des Risikos einer eingeschränkten adrenalen Funktion sollten Patienten, die von einer oralen Glukokortikoidtherapie auf eine Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat umgestellt werden, sorgfältig überwacht werden. Die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren.

Nach Beginn der Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen soll die systemische Therapie schrittweise reduziert werden. 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 verschiedenen Notfallsituationen, wie Operationen und Stresssituationen, immer berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen langen Zeitraum angewendet haben, um eine geeignete Kortikosteroidbehandlung einzuführen (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.

Bei diesen Patienten können anfangs Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie gelegentlich Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese Symptome sind Anzeichen einer reduzierten allgemeinen Steroidwirkung.

Die Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen sollte bei Patienten mit Asthma aufgrund des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes heruntertitriert werden. Bei Patienten mit COPD kann ein Abbruch der Therapie auch mit einer Verschlechterung der Symptome einhergehen und sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose soll Fluticasonpropionat Elpen mit Vorsicht angewendet werden.

Hyperglykämie

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

Wechselwirkungen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren

Es liegen Berichte über klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten vor, die mit Fluticasonpropionat und dem potenten CYP3A4-Inhibitor Ritonavir behandelt wurden, was zu systemischen Kortikosteroidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression führte. Ritonavir kann die Fluticasonpropionatkonzentration im Plasma erheblich steigern. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten übersteigt die Risiken systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden. Auch bei der Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Paradoxe Bronchospasmus

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 sollte unverzüglich abgebrochen und der Patient sollte untersucht werden. Falls erforderlich, muss mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Systemische Kortikosteroidnebenwirkungen

Bei der Umstellung von Patienten auf Fluticasonpropionat Elpen müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, insbesondere wenn der Verdacht besteht, dass die Nebennierenfunktion durch eine frühere systemische Steroidtherapie beeinträchtigt ist.

Werden hohe Dosen inhalativer Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann dies bei Patienten zu einer adrenalen Suppression und einer akuten adrenalen Krise führen. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosen von Fluticasonpropionat (meist ≥ 1.000 Mikrogramm pro Tag) erhalten, sind eine besondere Risikogruppe. In sehr seltenen Fällen wurde bei Dosen zwischen 500 Mikrogramm und weniger als 1000 Mikrogramm Fluticasonpropionat von einer adrenalen Suppression und adrenalen Krise berichtet. Zu den Faktoren, die eine akute adrenale Krise begünstigen können, zählen Trauma, Operationen, Infektionen oder eine abrupte Reduzierung der Dosis. Die auftretenden Symptome sind normalerweise nicht eindeutig. Dazu zählen Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, eine Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hypoglykämie und Krampfanfälle.

In Stressphasen oder bei elektiven Operationen sollte eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Auch Patienten, die bisher in Notfallsituationen eine hohe Dosis an Kortikosteroiden benötigt haben, könnten gefährdet sein. Vor einem elektiven chirurgischen Eingriff kann eine fachkundige Beurteilung des Grades der Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion erforderlich sein.

Pneumonie bei COPD-Patienten

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.

Zu den Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten gehören derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedriger Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Sonstige Bestandteile

Jede Einzeldosis von Fluticasonpropionat Elpen enthält etwa 14 mg Lactose. Die Menge Lactose in diesem Arzneimittel verursacht gewöhnlich bei Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit keine Probleme. Der sonstige Bestandteil Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter Normalbedingungen werden nach inhalativer Anwendung nur geringe Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht, was auf den ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und die hohe systemische Clearance, hervorgerufen durch den CYP3A4-Metabolismus in Darm und Leber, zurückzuführen ist. Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Eine Studie zur Untersuchung von Wechselwirkungen an gesunden Probanden hat gezeigt, dass Ritonavir (ein stark wirksamer CYP3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark erhöht, was sich in deutlich verringerten Serumcortisolspiegeln äußert. Es gab Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die Fluticasonpropionat intranasal oder inhalativ gleichzeitig mit Ritonavir erhielten, mit der Folge systemischer Kortikosteroidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir zu vermeiden, es sei denn der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikosteroidnebenwirkungen.

Eine kleine Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte, dass der etwas weniger potente Cytochrom-CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol die Exposition nach einer Einzeldosis inhalativem Fluticasonpropionat um 150% erhöhte. Dies führte im Vergleich zu einer



alleinigen Gabe von Fluticasonpropionat, zu einer deutlichen Verringerung des Plasmacortisolspiegels.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen potenten CYP3A-Inhibitoren einschließlich itraconazol- oder cobicistathaltiger Arzneimittel ist mit einer erhöhten systemischen Exposition und 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.

Daher ist Vorsicht geboten und eine längere Behandlung mit dieser Art von Arzneimitteln sollte, wenn möglich, vermieden werden. Studien haben gezeigt, dass Erythromycin einen vernachlässigbaren Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduzierung der Serumcortisolspiegel bewirkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf Wirkungen von Fluticasonpropionat auf die männliche oder weibliche Fertilität hin.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten für schwangere Frauen vor. Die Anwendung von Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Fötus. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Fluticasonpropionat eingesetzt werden, wobei das Risiko einer Verschlechterung der Asthmaerkrankung zu berücksichtigen ist.

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

Reproduktionsstudien an Tieren haben für Glukokortikoide typische Wirkungen nur bei systemischen Expositionen gezeigt, die die bei den empfohlenen inhalativen therapeutischen Dosen beobachteten übersteigen.

Stillzeit

Es wurde nicht untersucht, ob Fluticasonpropionat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es gibt Hinweise, dass, falls Fluticasonpropionat nach subkutaner Verabreichung messbare Plasmaspiegel in lactierenden Laborratten erreicht, es auch in der Milch auftreten kann. Allerdings kann angenommen werden, dass die bei Patienten mit inhalativer Anwendung von Fluticasonpropionat in der empfohlenen Dosierung erzielten Plasmaspiegel dafür zu niedrig sind.

Die Notwendigkeit der Behandlung der Mutter mit Fluticasonpropionat Elpen und die Vorteile des Stillens müssen gegen die potentiellen Risiken für das Kind abgewogen werden.

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

Für Fluticasonpropionat Elpen wurden keine spezifischen Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass Fluticasonpropionat einen derartigen Einfluss hat, sofern nicht Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien. Die Inzidenz von Placebo wurde nicht berücksichtigt. Sehr seltene Neben-

wirkungen stammen aus spontanen Berichten (nach Markteinführung).

Die Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeit in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad sortiert.

Siehe Tabelle unten

Sowohl Heiserkeit als auch Candidose kann gemildert werden, wenn der Patient nach jeder Anwendung von Fluticasonpropionat Elpen mit Wasser gurgelt. Eine symptomatische Candidose kann mit lokalen antimykotischen Mitteln unter Fortsetzung der Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen behandelt werden.

Mögliche systemische Nebenwirkungen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom ein (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Glucosespiegel im Blut wurden in sehr seltenen Fällen berichtet (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.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose (des Oropharynx)	Sehr häufig
	Pneumonie (bei COPD-Patienten)	Häufig
	Candidose (des Ösophagus)	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von:	
	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	Gelegentlich
	Angioödem (überwiegend des Gesichts und Oropharynx*), respiratorische Symptome (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus), anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochenmineraldichte	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhte Glucosespiegel im Blut	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern)	Sehr selten
	Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Häufig
	Heiserkeit/Dysphonie	Häufig
	Paradoxe Bronchospasmus	Sehr selten
	Epistaxis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blaue Flecken	*Häufig
Augenerkrankungen	Katarakt und Glaukom	Sehr selten
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt

* Blaue Flecken wurden während 3 Jahren in einer COPD-Studie berichtet.

Fluticasonpropionat Elpen



Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung: Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den empfohlenen Dosierungen von Fluticasonpropionat kann zu einer zeitweiligen Nebennierenrindensuppression führen. In der Regel ist keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich, da die Nebennierenrindenfunktion sich innerhalb weniger Tage erholt, was durch Messungen der Cortisolwerte im Plasma nachgewiesen werden kann.

Die chronische Überdosierung mit inhalativem Fluticasonpropionat führt zu einem Risiko einer signifikanten adrenalen Suppression (siehe Abschnitt 4.4). Es kann dann nötig sein, die adrenale Funktion zu prüfen. Es gab sehr selten Berichte von akuter adrenaler Krise bei Kindern, die höhere als die zugelassenen Dosen (meist 1.000 Mikrogramm täglich und mehr) über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate oder Jahre) inhalierten. Die beobachteten Reaktionen beinhalten Hypoglykämie, Bewusstseinsstrübung und/oder Konvulsionen. Eine akute adrenale Krise kann potentiell durch Trauma, Operation, Infektion oder eine schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Wenn eine Überdosierung mit Fluticasonpropionat aufgetreten ist, kann die Behandlung mit Fluticasonpropionat Elpen mit einer geeigneten Dosis zur Symptomkontrolle fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glukokortikoide
ATC-Code: R03BA05

Fluticasonpropionat Elpen enthält Fluticasonpropionat, ein Glukokortikoid mit antiinflammatorischer Wirkung. Die Behandlung mit inhalativem Fluticasonpropionat Elpen Pulver ist eine prophylaktische Therapie. Die

volle Wirkung wird erst nach 4–7 Tagen Behandlung erreicht.

Fluticasonpropionat wird mikronisiert und im Inhalationspulver mit Lactose vermischt. Die meisten Partikel haben einen Durchmesser von weniger als 5 Mikrometer. Die Inhalationsmethode funktioniert auch bei niedriger inspiratorischer Strömung.

Klinische COPD-Studien

TORCH Studie

TORCH war eine über 3 Jahre dauernde Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm 2-mal täglich, Salmeterol Diskus 50 Mikrogramm 2-mal täglich, Fluticasonpropionat (FP) Diskus 500 Mikrogramm 2-mal täglich oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. COPD-Patienten mit einem Basiswert (Präbronchodilatator) von FEV₁ < 60% des vorhergesagten Normalwertes wurden randomisiert, und erhielten die Medikation doppelblind. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Bronchodilatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden. Der Überlebensstatus nach 3 Jahren wurde für alle Patienten unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation ermittelt. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren für Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Placebo.

Siehe Tabelle unten

Bei Patienten, die über den Zeitraum von 3 Jahren mit Salmeterol/Fluticasonpropionat behandelt wurden, gab es im Vergleich zu Placebo einen Trend zur Erhöhung der Überlebensrate. Damit wurde jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ erreicht.

Die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 3 Jahren aufgrund von Ursachen die mit COPD zusammenhängen starben, betrug 6,0% für Placebo, 6,1% für Salmeterol, 6,9% für FP und 4,7% für Salmeterol/Fluticasonpropionat.

Die Anzahl moderater bis schwerer Exazerbationen pro Jahr wurde mit Salmeterol/Fluticasonpropionat im Vergleich zur Behandlung mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (die durchschnittliche

Rate in der Salmeterol/Fluticasonpropionat-Gruppe lag bei 0,85 im Vergleich zu 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe und 1,13 mit Placebo). Dies entspricht einer Reduktion der Rate moderater bis schwerer Exazerbationen um 25% (95% KI: 19% bis 31%; $p < 0,001$) gegenüber Placebo, 12% gegenüber Salmeterol (95% KI: 5% bis 19%, $p = 0,002$) und 9% gegenüber FP (95% KI: 1% bis 16%, $p = 0,024$). Salmeterol und FP reduzierten die Exazerbationsraten im Vergleich zu Placebo signifikant um 15% (95% KI: 7% bis 22%; $p < 0,001$) bzw. 18% (95% KI: 11% bis 24%; $p < 0,001$).

Die mit der Gesundheit zusammenhängende Lebensqualität, gemessen am St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), wurde im Vergleich zu Placebo durch alle aktiven Behandlungen verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre durch Salmeterol/Fluticasonpropionat im Vergleich zu Placebo betrug –3,1 Einheiten (95% KI: –4,1 bis –2,1; $p < 0,001$), verglichen mit Salmeterol –2,2 Einheiten ($p < 0,001$) und verglichen mit FP –1,2 Einheiten ($p = 0,017$). Eine Abnahme um 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen.

Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für die Meldung einer Lungenentzündung als Nebenwirkung innerhalb eines 3-jährigen Zeitraums, betrug 12,3% für Placebo, 13,3% für Salmeterol, 18,3% für FP und 19,6% für Salmeterol/Fluticasonpropionat (Hazard Ratio für Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,64; 95% KI: 1,33 bis 2,01; $p < 0,001$). Es wurde keine Zunahme der durch Lungenentzündung verursachten Todesfälle festgestellt. Die Anzahl der Todesfälle während der Behandlungsperiode, bei denen Lungenentzündung als Hauptursache galt, betrug 7 für Placebo, 9 für Salmeterol, 13 für FP und 8 für Salmeterol/Fluticasonpropionat. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1% Placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% FP und 6,3% Salmeterol/Fluticasonpropionat; Hazard Ratio für Salmeterol/Fluticasonpropionat vs. Placebo: 1,22; 95% KI: 0,87 bis 1,72; $p = 0,248$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation von Fluticasonpropionat variiert bei gesunden Probanden und liegt bei ca. 5–11% der nominalen Dosis, je nachdem, welches Inhalationsgerät verwendet wird. Bei Patienten mit Asthma oder COPD wurde gegenüber inhalativem Fluticasonpropionat ein geringerer Grad der systemischen Exposition beobachtet.

Die systemische Resorption erfolgt hauptsächlich über die Lunge, zunächst schnell und dann über einen längeren Zeitraum. Der Anteil der Dosis, der nach der Inhalation verschluckt wird, trägt minimal zur systemischen Exposition bei. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des umfangreichen First-Pass-Metabolismus weniger als 1%. Es gibt einen linearen Anstieg der systemischen Exposition mit zunehmender Inhalationsdosis.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 N = 1.533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
Todesfälle (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs. Placebo (KI) 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 Salmeterol/Fluticasonpropionat 50/500 vs. Einzelkomponenten (KI) 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 Anpassung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank-Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert.
KI = Konfidenzintervall

Die Verteilung von Fluticasonpropionat zeichnet sich durch eine hohe Plasma-Clearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady State (etwa 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von etwa 8 Stunden aus.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticasonpropionat wird schnell aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden. Dies geschieht hauptsächlich dadurch, dass der Wirkstoff durch CYP3A4-Enzyme metabolisiert wird, wobei ein inaktiver Carbonsäuremetabolit entsteht. In den Fäzes wurden auch andere Metaboliten unbekannter Struktur nachgewiesen.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % der Dosis werden über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich als Metaboliten. Der Hauptteil der Dosis wird in den Fäzes als Metaboliten und unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Kortikosteroide Fehlbildungen induzieren (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Diese Ergebnisse aus Tierversuchen scheinen jedoch bei den empfohlenen Dosierungen für den Menschen nicht von Relevanz zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (kann Milchprotein enthalten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein weißes Kunststoffgerät, das Alu-Alu-Blistersstreifen enthält, ist zusammen mit der Gebrauchsinformation in einem Umkarton verpackt.

Jeder Umkarton enthält:

- 30 Dosen: einen Inhalator Elpenhaler mit 30 Alu-Alu-Blistersstreifen
- oder
- 60 Dosen: einen Inhalator Elpenhaler mit 60 Alu-Alu-Blistersstreifen
- oder
- 120 Dosen: zwei Inhalatoren Elpenhaler mit jeweils 60 Alu-Alu-Blistersstreifen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um eine richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, muss dem Patienten die Anwendung des Inhalators durch

einen Arzt oder einen anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe gezeigt werden.

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

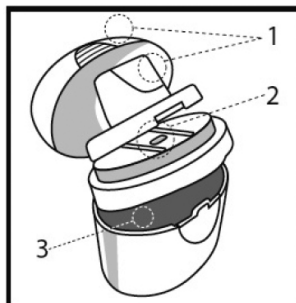
GEBRAUCHSANLEITUNG FÜR DEN ELPENHALER

Der Elpenhaler ist ein Inhalator zur Anwendung eines einzeldosierten Pulvers zur Inhalation. Jede Dosis wird in dem Nöpfchen eines speziell entwickelten Blistersstreifens als Einzeldosis aufbewahrt.

Der Elpenhaler besteht aus 3 Teilen:

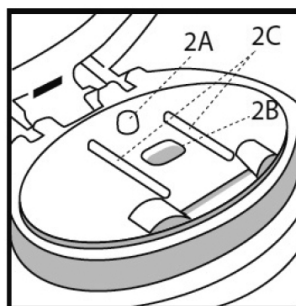
- Dem Mundstück und dessen Kappe (1).
- Der Auflagefläche (2) zur Platzierung des Blistersstreifens (Arzneimittelauflagefläche).
- Dem Aufbewahrungsfach (3) zur Unterbringung der Blistersstreifen.

Die drei Teile sind miteinander verbunden und können einzeln geöffnet werden.



Auf der Arzneimittelauflagefläche befinden sich:

- Ein Befestigungspunkt (2A) zur Befestigung des Blistersstreifens.
- Eine Vertiefung (2B) zur Aufnahme des Nöpfchens des Blistersstreifens.
- Zwei Führungsstege (2C) zur sicheren Positionierung des Blistersstreifens auf der Arzneimittelauflagefläche.



Der Blistersstreifen besteht aus:

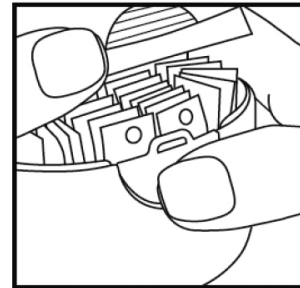
- Zwei Folien aus Aluminium (4).
- Einem Nöpfchen (5), welches das Arzneimittel enthält.
- Einem Loch (6).



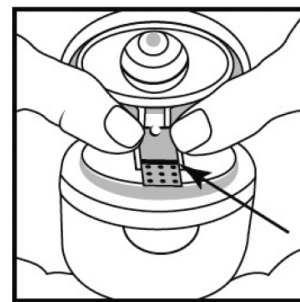
ANWENDUNG DES ELPENHALER

A. Vorbereitung des Geräts

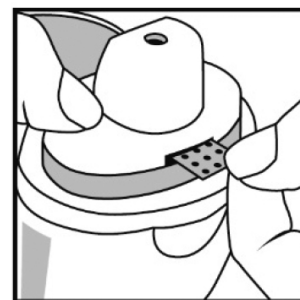
- Das Aufbewahrungsfach durch Drücken, wie auf der Abbildung gezeigt, öffnen, einen Blistersstreifen entnehmen und das Aufbewahrungsfach wieder schließen.



- Kappe durch leichten Druck auf den geriffelten Bereich vollständig vom Mundstück wegklappen.
- Mundstück entsperren und nach hinten klappen, um die Arzneimittelauflagefläche freizulegen.
- Den Blistersstreifen mit der glänzenden Seite nach oben halten, sodass die blaue Linie sichtbar ist, wie durch den Pfeil in der Abbildung gezeigt. Die bedruckte Seite des Blistersstreifens muss nach unten zeigen.
- Das Loch des Blistersstreifens auf den Befestigungspunkt der Arzneimittelauflagefläche legen. Leicht auf den Blistersstreifen drücken, um sicherzugehen, dass der Blistersstreifen sicher am Befestigungspunkt befestigt ist.
- Das Nöpfchen des Blistersstreifens passt nun in die dazu vorgesehene Vertiefung in der Arzneimittelauflagefläche und die Führungsstege stellen sicher, dass der Blistersstreifen richtig positioniert ist.



- Das Mundstück schließen und das überstehende, geprägte Ende des Blistersstreifens in waagerechter Richtung herausziehen.
- Die Dosis kann nun inhaliert werden.



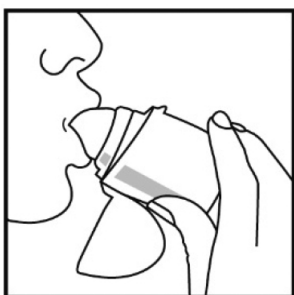
Fluticasonpropionat Elpen



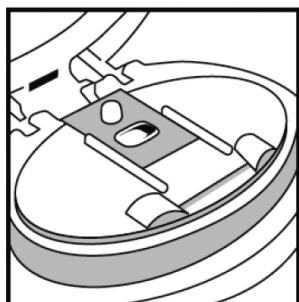
B. Inhalation der Dosis

Den Inhalator vom Mund entfernt halten. Vollständig ausatmen. Darauf achten, nicht in das Mundstück des Inhalators auszuatmen. Den Elpenhaler zum Mund führen und die Lippen fest um das Mundstück schließen.

- Langsam und tief durch den Mund (und nicht durch die Nase) einatmen, bis die Lunge gefüllt ist.
- Den Atem etwa 5 Sekunden, oder so lange, wie es angenehm ist, anhalten und gleichzeitig den Inhalator vom Mund nehmen.
- Ausatmen und danach normal weiteratmen.



- Das Mundstück öffnen.
- Das gesamte Pulver wurde inhaliert, so dass das Nöpfchen des Blisterstreifens leer ist.
- Den leeren Blisterstreifen entfernen und mit Schritt C fortfahren.



C. Reinigen des Geräts

Nach jeder Anwendung das Mundstück und die Arzneimittelaufgabe mit einem trockenen Tuch oder trockenem Papiertuch abwischen. Zum Reinigen des Inhalators kein Wasser verwenden.

Das Mundstück und die Kappe schließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave
19009 PIKERMI ATTIKI
Griechenland

Mitvertrieb

ELPEN Pharma GmbH
Bismarckstr. 63
12169 Berlin
Tel.: 030-797 40 40-0
Fax: 030-797 40 40-17
E-Mail: info@elpen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluticasonpropionat Elpen 250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
2201361.00.00

Fluticasonpropionat Elpen 500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2201362.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

09.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt