

# Axotide

GlaxoSmithKline AG

## Zusammensetzung

### *Wirkstoffe*

Fluticasoni-17-propionas.

### *Hilfsstoffe*

*Dosier-Aerosol 50 µg, 125 µg und 250 µg:* Norfluran (HFA 134a, FCKW-freies Treibgas).

*Diskus:* Lactosum q.s. ad pulverem (enthält Milchproteine 0.1–0.2% w/w).

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

*Dosier-Aerosol FCKW-frei:* zu 50 µg, 125 µg und 250 µg Fluticason-propionat pro Aerosolstoss abgegeben aus dem Ventil.

*Diskus:* Multidosen-Pulverinhalator à 60 Einzeldosen zu 100 µg, 250 µg und 500 µg Fluticason-propionat.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### *Erwachsene und Kinder über 1 Jahr:*

Basistherapie des Asthma bronchiale, Langzeittherapie.

## Dosierung/Anwendung

Axotide (Dosier-Aerosol/Diskus) ist ausschliesslich zur (oralen) Inhalation bestimmt.

Es ist möglich, dass trotz korrektem Gebrauch des Diskus kein Geschmack oder Pulver auf der Zunge bemerkbar ist.

Fluticason-propionat muss regelmässig angewendet werden, da sich die Wirkung allmählich über 4 bis 7 Tage aufbaut. Eine kürzere Therapie ist nicht sinnvoll. Zur Behandlung des akuten Asthmaanfalles ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator mit rasch einsetzendem Wirkungseintritt angezeigt (z.B. Ventolin).

Die Patienten sollten angehalten werden, die Therapie mit Axotide nicht abubrechen, auch wenn sie keine Asthmasymptome verspüren.

Die Anfangsdosis soll dem Schweregrad der Krankheit angepasst werden. Die Dosis kann, abhängig vom jeweiligen Ansprechen auf die Behandlung, verändert werden, bis eine

Kontrolle der Beschwerden erreicht ist, oder aber auf die niedrigste wirksame Dosis verringert werden.

### ***Dosier-Aerosol/Diskus:***

#### ***Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre:***

##### ***Initialdosis:***

Leichtes Asthma: 2-mal täglich 100 µg-250 µg

Mittelschweres Asthma: 2-mal täglich 250 µg-500 µg

Schweres Asthma: 2-mal täglich 500 µg-1000 µg

Nachdem die Kontrolle der Symptome erreicht worden ist, kann auf die Erhaltungsdosis umgestellt werden.

##### ***Erhaltungsdosis (Standarddosis):***

Bei leichtem bis mittelschwerem Asthma: 2-mal täglich 100 µg-250 µg

In schweren Fällen kann die Dosis auf 2-mal täglich 500 µg erhöht werden.

#### ***Kinder über 4 Jahre:***

2-mal täglich 100 µg

#### ***Kinder 1-4 Jahre:***

2-mal täglich 100 µg (nur Axotide Dosier-Aerosol).

Die Verabreichung erfolgt mittels einer geeigneten Vorschaltkammer (z.B. Aerochamber).

Die Gebrauchsanweisung des Axotide Dosier-Aerosols und des Axotide Diskus (Multidosen-Pulverinhalator) liegt der jeweiligen Packung bei.

### ***Umstellung von systemischer Kortikosteroid-Therapie auf Axotide:***

Zusätzlich zur laufenden Steroidgabe wird mit der Axotide-Inhalation begonnen. Nach ca. 1 Woche wird die systemische Steroid-Therapie schrittweise abgebaut, wobei die Tagesdosis um 1 mg Prednisonäquivalent in wöchentlichen oder noch längeren Intervallen verringert wird, falls die Erhaltungsdosis 10 mg oder weniger Prednison (oder sein Äquivalent) betrug. Bei einer täglichen Erhaltungsdosis von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent sollten vorsichtig grössere Tagesdosisreduktionen in wöchentlichen Abständen vorgenommen werden.

Bei Patienten, die über längere Zeit systemische Kortikosteroide erhalten haben, sollte während des Ausschleichens regelmässig die Nebennierenrindenfunktion geprüft werden.

### ***Spezielle Dosierungsanweisungen:***

Bei mangelnder Wirksamkeit oder schweren Asthmaanfällen sollte die Dosis von Axotide erhöht werden und es sollten, falls notwendig, orale Steroide und/oder bei einer Infektion Antibiotika verabreicht werden.

Bei schwerem Asthma sind regelmässig erneute Abklärungen angebracht, da lebensbedrohliche Situationen auftreten können. Patienten, die an schwerem Asthma leiden, weisen kontinuierliche Symptomatik, häufige Exazerbationen, PEF-Werte (Peak-Flow-Werte) unterhalb 60% der Norm mit einer Peak-Flow-Variabilität von mehr als 30% auf, welche sich trotz Verabreichung eines Bronchodilatators nicht normalisieren. Bei diesen Patienten ist eine hochdosierte inhalative oder eine orale Kortikosteroid-Therapie indiziert. Eine plötzliche Verschlechterung der Symptome kann eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis, welche unter medizinischer Aufsicht erfolgen sollte, erfordern.

Bei älteren Leuten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Bei Patienten, welche mit der Anwendung des Dosier-Aerosols Mühe haben, empfiehlt sich die Anwendung mit einer Vorschaltkammer oder Axotide Diskus (Multidosen-Pulverinhalator).

## **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Schwere Milcheiweiss-Allergie.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Falls die Wirksamkeit der  $\beta_2$ -Stimulatoren nachlässt oder zusätzliche Inhalationen benötigt werden, sollte der Patient angewiesen werden, den Arzt aufzusuchen.

Eine Dosissteigerung von  $\beta_2$ -Agonisten weist auf eine nicht optimale Therapie oder auf eine Verschlechterung des Asthmas hin. Daher sollte der Therapieplan überprüft und eventuell eine Kortikosteroid-Therapie zusätzlich in Erwägung gezogen werden.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung des Asthmas ist potentiell lebensbedrohlich und es sollte eine Dosiserhöhung der schon bestehenden Kortikosteroid-Therapie in Betracht gezogen werden. Bei Risikopatienten wird eine tägliche Peak-Flow-Messung empfohlen.

Mit inhalativ verabreichten Kortikosteroiden können systemische Nebenwirkungen auftreten, vor allem wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit verabreicht werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Nebenwirkungen ist jedoch geringer als bei oralen Steroiden (siehe unter «Überdosierung»).

Mögliche systemische Nebenwirkungen sind neben einem Cushing-Syndrom und cushingoiden Symptomen auch eine Hemmung der NNR-Funktion mit hypoglykämischen

Episoden, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt, Glaukom und zentrale seröse Chorioretinopathie.

Bei systemischer und topischer (einschliesslich intranasaler, inhalierter und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden kann über Sehstörung berichtet werden. Wenn ein Patient Symptome wie verschwommenes Sehen oder Sehstörungen aufweist, sollte eine Überweisung an einen Ophthalmologen zur Abklärung von möglichen Ursachen der Sehstörungen in Betracht gezogen werden, einschliesslich Katarakt, Glaukoma oder seltene Erkrankungen wie zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR), über die nach systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet wurde.

Deshalb ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Steroids auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt wird, bei welcher eine effektive Kontrolle beibehalten werden kann.

Einzelne Patienten können eine höhere Empfindlichkeit bezüglich Wirkungen der inhalativen Steroide aufweisen als die Mehrheit der Patienten.

Die Langzeitwirkung inhalativer Steroide bei Kindern ist nicht vollständig geklärt. Allgemein gilt, dass der Arzt die Wachstumsentwicklung der Kinder, die über eine längere Zeit mit Glucokortikosteroiden behandelt werden, sorgfältig beobachten muss.

Bei Patienten, bei denen eine langfristige systemische oder hochdosierte inhalative Kortikoid-Therapie bereits zu einer Einschränkung der Nebennierenrindenfunktion geführt hat, muss das Absetzen/die Reduzierung des Kortikoids sehr vorsichtig erfolgen.

Nach erfolgter Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Axotide sollte die Überwachung bei Patienten, deren Nebennierenrindenfunktion immer noch beeinträchtigt ist, besonders sorgfältig sein, so dass der Patient in bedrohlichen Situationen, z.B. bei Verletzungen, Operationen oder einer schweren Infektion, über eine ausreichende Funktion der Nebennierenrinde verfügt. Bei manchen Patienten ist unter diesen Umständen eine zusätzliche Verabreichung von systemischen Kortikosteroiden erforderlich und es wird empfohlen, den Patienten einen Ausweis mitzugeben, aus dem hervorgeht, dass sie in Stresssituationen systemische Steroide benötigen (siehe auch Kapitel «Dosierung/Anwendung»).

Es sollte beachtet werden, dass bei Patienten, welche von oralen Steroiden oder anderen inhalativen Steroiden auf eine Inhalationstherapie mit Fluticason-propionat umgestellt werden, die Beeinträchtigung der adrenalen Reservekapazität noch geraume Zeit weiter bestehen kann.

In seltenen Fällen kann eine inhalativ verabreichte Kortikosteroid-Therapie eine zugrunde liegende, mit Eosinophilie einhergehende Erkrankung (z.B. Churg-Strauss-Syndrom) zu Tage treten lassen. Diese Fälle wurden gewöhnlich mit dem Absetzen oder der Dosisreduktion einer systemischen Kortikoid-Therapie in Verbindung gebracht. Ein direkter kausaler Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden.

In ähnlicher Weise kann es bei der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf inhalative Steroide zum Auftreten von Allergien ausserhalb des Bronchialtraktes kommen, die vorher durch die systemischen Kortikosteroide unterdrückt worden waren.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit aktiver oder latenter Lungentuberkulose oder mit Lungenmykosen angezeigt.

Axotide sollte nicht angewendet werden, wenn eine gleichzeitige adäquate tuberkulostatische bzw. antimykotische Therapie nicht möglich ist.

Es gab sehr seltene Berichte über eine Erhöhung der Blutzuckerwerte (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), was vor einer Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus beachtet werden sollte.

Die Resultate einer Interaktionsstudie bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass Ritonavir (ein potenter Hemmer des Cytochroms P450 3A4) die Plasmaspiegel von Fluticason-propionat massiv erhöhen kann, was zu einer reduzierten Kortisol-Plasma-Konzentrationen führen kann. Seit der Markteinführung von Axotide wurden klinisch signifikante Interaktionen bei Patienten unter Ritonavir und Fluticason-propionat gemeldet, die zu typischen systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen inklusive Cushing-Syndrom und Hemmung der Nebennierenrinde führten. Die gleichzeitige Gabe von Axotide mit starken Inhibitoren von CYP3A4 sollte vermieden werden (siehe «Interaktionen» und «Pharmakokinetik»).

Eine Therapie mit Axotide sollte nicht abrupt abgebrochen werden.

In Einzelfällen wurde nach Inhalation von Laktose/Milchprotein-haltigen pulmonalen Inhalationspräparaten über das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen, inklusive anaphylaktischer Schocks berichtet. Ursächlich war eine zugrunde liegende Milchproteinallergie.

Wie mit anderen inhalativen Behandlungen können paradoxe Bronchospasmen auftreten. Bei einem paradoxen Bronchospasmus sollte sofort mit einem kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten behandelt werden. Die Therapie mit Axotide sollte sofort abgebrochen und eine Alternativtherapie eingesetzt werden (siehe Kapitel «Unerwünschte Wirkungen»).

## **Interaktionen**

### ***Interaktionen mit starken CYP3A4 Inhibitoren:***

Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und der hohen Plasmaclearance durch das Cytochrom P450 3A4 im Darm und in der Leber, führt die inhalative Anwendung von Axotide unter normalen Umständen zu niedrigen Plasmakonzentrationen von Fluticason-propionat.

Resultate einer Interaktionsstudie bei gesunden Probanden haben jedoch gezeigt, dass Ritonavir (ein potenter Hemmer des Cytochroms P450 3A4) die Plasmaspiegel von Fluticason-propionat massiv erhöhen kann, was zu einer reduzierten Plasma-Kortisol-Konzentration führen kann. Seit der Markteinführung von Axotide wurden klinisch signifikante Interaktionen bei Patienten unter Ritonavir und Fluticason-propionat gemeldet, die zu typischen systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen inklusive Cushing-Syndrom und Hemmung der Nebennierenrinde führten. Deshalb sollten Ritonavir und Fluticason-propionat nur dann zusammen angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwiegt.

Studien haben gezeigt, dass andere Hemmer des Cytochroms P450 3A4 (Erythromycin, Ketoconazol) zu einer schwachen Erhöhung der Plasmaspiegel von Fluticason-propionat führen.

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir oder Produkte, welche Cobicistat enthalten) kann zu erhöhter Exposition gegenüber Kortikosteroiden führen und somit zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen systemischer Kortikosteroide. Die gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

## **Schwangerschaft/Stillzeit**

### ***Schwangerschaft:***

Erfahrungen über die Anwendung von Axotide während der Schwangerschaft sind begrenzt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter grösser ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Eine retrospektive epidemiologische Studie ergab keine Hinweise auf ein im Vergleich zu anderen inhalativen Kortikosteroiden erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Missbildungen nach einer Exposition gegenüber Fluticasonpropionat während des ersten Schwangerschaftstrimenons (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»).

Tierexperimentelle Studien zeigten die typischen unerwünschten Wirkungen der Kortikoide erst bei systemisch verabreichten Dosen, die massiv die empfohlene inhalative Dosierung übersteigen. Bei der Anwendung von Axotide während der Schwangerschaft ist deshalb Vorsicht geboten.

### ***Stillzeit:***

Die Ausscheidung von Fluticason-propionat in die Muttermilch wurde beim Menschen nicht untersucht. Wenn bei der Ratte messbare Plasmaspiegel (nach subkutaner Verabreichung) erreicht wurden, konnte die Substanz in der Muttermilch nachgewiesen werden. Beim Menschen ist nach inhalativer Verabreichung in der empfohlenen Dosierung jedoch mit niedrigen Plasmaspiegeln zu rechnen.

Eine Verabreichung von Axotide während der Stillzeit sollte nur erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter grösser ist als das potenzielle Risiko für das Kind.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. Tierstudien ergaben keine Hinweise auf eine Auswirkung von Fluticasonpropionat auf die männliche oder weibliche Fertilität (s. «Präklinische Daten»).

## **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Ein Einfluss von Axotide auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, ist unwahrscheinlich.

## **Unerwünschte Wirkungen**

Unerwünschte Wirkungen werden folgend nach Organklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Häufigkeiten werden folgendermassen definiert: «*sehr häufig*» ( $\geq 1/10$ ), «*häufig*» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «*gelegentlich*» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) «*seltener*» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «*sehr selten*» ( $< 1/10'000$ ). Die Häufigkeiten für sehr häufige, häufige und gelegentliche unerwünschte Wirkungen werden normalerweise in klinischen Studien bestimmt. Sie beziehen sich auf die Differenz zwischen Aktiv- und Placebo-Behandlung. Seltene und vor allem sehr seltene unerwünschte Ereignisse wurden oft durch Spontanmeldungen erfasst. Spontanmeldungen erlauben allerdings nur bedingt Rückschlüsse auf die tatsächliche Inzidenz an unerwünschten Ereignissen.

### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

*Sehr häufig:* Candida-albicans Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut.

Eine lokalisierte Candida-albicans Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut (Soor) kann während der Behandlung mit Axotide auftreten. Bei Soorbefall empfiehlt sich eine Lokalbehandlung mit einem Antimykotikum, wobei die Axotide-Therapie fortgesetzt werden kann. Wenn die Inhalation unmittelbar vor dem Essen erfolgt, oder nach der Anwendung der Mund mit Wasser gespült oder mit Wasser gegurgelt wird, lässt sich diese unerwünschte Wirkung weitgehend vermeiden.

*Häufig:* Infekte der oberen Luftwege.

*Selten:* Candida-albicans Infektion des Ösophagus

### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Es wurde über folgende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet:

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

*Sehr selten:* Quincke-Ödeme (vor allem Gesichtsödeme und Oropharyngealödeme), Atemwegssymptome (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus), anaphylaktische Reaktionen, Allergien (z.B. Rhinitis allergica oder Ekzeme).

Bei der Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Axotide kann es zum Auftreten von Allergien, z.B. Rhinitis allergica oder Ekzemen, kommen, die vorher durch die systemischen Kortikosteroide unterdrückt worden waren. Diese Allergien sollten entsprechend mit Antihistaminika und lokal wirksamen Kortikosteroiden behandelt werden.

### ***Endokrine Erkrankungen***

Mögliche systemische Wirkungen beinhalten:

*Sehr selten:* Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, klinisch relevante Hemmung der Nebennierenrinden-Funktion (siehe auch unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Überdosierung» und «Interaktionen»), Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochendichte, Katarakt, Glaukom.

### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

*Sehr selten:* Hyperglykämie.

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

*Sehr selten:* Angstgefühl, Schlafstörungen, Verhaltensänderungen wie Hyperaktivität oder Reizbarkeit (vor allem bei Kindern).

### ***Augenerkrankungen***

*Selten:* Verschwommenes Sehen.

### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums***

*Häufig:* Heiserkeit.

Heiserkeit kann während der Behandlung mit Axotide auftreten. Wenn die Inhalation unmittelbar vor dem Essen erfolgt, oder nach der Anwendung der Mund mit Wasser gespült oder mit Wasser gegurgelt wird, lässt sich diese unerwünschte Wirkung weitgehend vermeiden.

*Sehr selten:* Paradoxe Bronchospasmus.

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

*Häufig:* Bluterguss.

Nach Absetzen der systemischen Kortikosteroide fühlen sich einzelne Patienten trotz gleich bleibender oder verbesserter Atemfunktion nicht wohl. Diese Patienten sollten im Hinblick auf die NNR-Funktion kontrolliert werden.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Überdosierung**

Akut: Die Inhalation von Dosen, welche höher liegen als die genehmigte Dosierung, kann vorübergehend eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirken. Es sind keine besonderen Notfall-Massnahmen notwendig, da sich die Nebennierenrindenfunktion innerhalb einiger Tage wieder normalisiert.



Falls über längere Zeit Dosen inhaliert werden, welche höher liegen als die genehmigte Dosierung, kann dies zu einer signifikanten Hemmung der Nebennierenrinde führen. Es liegen sehr seltene Berichte über akute Nebennierenrindeninsuffizienz von Kindern vor, welche über längere Zeit (mehrere Monate oder Jahre) mit Dosen inhaliert haben, welche höher lagen als die genehmigte Dosierung (typischerweise 1000 µg täglich und mehr). Dies führte zu Hypoglykämie, als Folge davon zu vermindertem Bewusstsein und/oder Krampfanfällen. Ein Trauma, ein chirurgischer Eingriff, eine Infektion oder eine rasche Reduktion der Dosis kann das Auftreten einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz begünstigen. Patienten, welche Dosen erhalten, welche höher liegen als die genehmigte Dosierung, sollten genau überwacht und ihre Dosis sollte schrittweise reduziert werden.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

### ***ATC-Code***

R03BA05

### ***Wirkungsmechanismus***

Fluticason-propionat weist eine entzündungshemmende Wirkung auf. Durch die inhalative Verabreichung kommt es direkt in der Lunge zur Wirkung. Inhalativ verabreichtes Fluticason-propionat hat den Vorteil, dass die Nebennierenrindenfunktion und die adrenale Reservekapazität bei den empfohlenen Dosierungen in der Regel innerhalb des normalen Bereiches bleiben. Axotide eignet sich deshalb zum möglichst frühen Einsatz in der Asthma-Therapie.

Axotide kann eine systemische Kortikoid-Therapie ersetzen oder deren Dosen können reduziert werden.

Da die pharmakologische Wirkung langsam einsetzt (die Maximalwirkung wird innerhalb von 4-7 Tagen erreicht), eignet sich Axotide nicht zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls.

### ***Pharmakodynamik:***

Bei der inhalativen Verabreichung von Fluticason-propionat in den empfohlenen Dosen wurde eine starke entzündungshemmende Glukokortikoidwirkung in den Lungen aufgezeigt, die zu einer Linderung der Symptomatik und der Asthmaexazerbationen führt.

### ***Fluticasonpropionat (FP)-haltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft***

In einer retrospektiven, epidemiologischen Kohortenbeobachtungsstudie wurde das Risiko erheblicher angeborener Missbildungen (EAM) nach einer Exposition gegenüber inhalativem FP allein und Salmeterol-FP im ersten Trimenon im Vergleich zu nicht-FP-haltigen ICS (Inhaled Corticosteroids)-Präparaten anhand elektronischer Patientenakten aus UK ausgewertet. Bei dieser Studie wurde kein Placebovergleich eingeschlossen.

In der Asthmakohorte der 5362 Schwangerschaften mit ICS-Exposition im ersten Trimenon wurden 131 diagnostizierte EAM identifiziert. Bei 1612 (30%) hatte eine Exposition gegenüber FP oder Salmeterol-FP stattgefunden, mit 42 diagnostizierten Fällen von EAM.

Die adjustierte Odds-Ratio für eine innerhalb eines Jahres diagnostizierte EAM unter FP-Exposition vs nicht-FP ICS-Exposition betrug 1,1 (95%-KI: 0,5–2,3) bei Frauen mit Asthmabehandlung analog GINA-Stufe 2, und 1,2 (95%-KI: 0,7–2,0) bei Frauen mit Asthmabehandlung analog GINA-Stufe 3 oder höher. Es wurde kein Unterschied bezüglich des EAM-Risikos bei FP-Exposition allein im Vergleich zu Salmeterol-FP-Exposition im ersten Trimenon festgestellt. Das absolute Risiko für EAM über alle Schweregrade der Asthmaerkrankung lag bei 2,0 bis 2,9 pro 100 Schwangerschaften mit FP-Exposition, was vergleichbar ist mit den Resultaten einer Studie bei 15'840 Schwangerschaften ohne Exposition gegenüber Asthmamedikamenten aus der «General Practice Research Database» (2,8 EAM pro 100 Schwangerschaften).

## **Pharmakokinetik**

Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativ verabreichtem Fluticason-propionat variiert je nach verwendetem Verabreichungssystem zwischen 10-30% der nominalen Dosis.

### ***Absorption***

Die zu Beginn raschere und in der Folge verlangsamte systemische Resorption der Substanz erfolgt vorwiegend über die Lunge. Der Rest der inhalierten Dosis kann verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und dem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus – und damit einer oralen Bioverfügbarkeit von unter 1% - nur minimal zur systemischen Exposition bei. Mit der Erhöhung der inhalativen Dosis kommt es zu einem linearen Anstieg der systemischen Exposition.

### ***Distribution***

Die Verteilung von Fluticason-propionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1150 ml/min), ein grosses Verteilungsvolumen im Steady State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ungefähr 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung ist hoch (91%).

### ***Metabolismus***

Fluticason-propionat wird sehr rasch aus der systemischen Zirkulation entfernt, hauptsächlich durch Metabolisierung zu einem inaktiven Carbonsäurederivat mittels des Cytochrom P450–Enzyms CYP3A4.

### ***Elimination***

Die renale Clearance von Fluticason-propionat ist vernachlässigbar (<0,2%) und weniger als 5% beim Metaboliten.

Es ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig bekannte CYP3A4-Hemmer verabreicht werden, da die Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticason-propionat besteht.

### ***Kinetik spezieller Patientengruppen***

Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit (<1%) und der sehr geringen renalen Ausscheidung (<0,2%) ist bei Patienten mit schwerem Asthma oder mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht mit einem signifikanten Anstieg der systemischen Exposition zu rechnen.

## **Präklinische Daten**

In den toxikologischen Untersuchungen sind ausschliesslich die typischen Klasseneffekte von wirkungsstarken Kortikosteroiden aufgetreten, und dies auch nur bei weitaus höheren Dosierungen als zur Therapie vorgeschlagen werden. In den toxikologischen Untersuchungen mit wiederholter Arzneimittelgabe sowie in den Reproduktionsstudien und den teratologischen Studien wurden keine bisher unbekanntene Effekte festgestellt.

Fluticason-propionat besitzt weder unter *In-vitro*- noch unter *In-vivo*-Bedingungen eine mutagene Aktivität und bei Nagern wurde auch kein tumorerzeugendes Potential festgestellt. In Tiermodellen erwies sich Fluticason-propionat als nicht-reizend und nicht-sensibilisierend.

### ***Reproduktionstoxikologie***

Fluticasonpropionat, subkutan verabreicht in Dosen bis zu 50 µg/kg/Tag (bis zu 100 µg/kg/Tag bei männlichen Ratten vor Tag 36) beeinflusste die Fruchtbarkeit oder das Paarungsverhalten der F0- und F1-Generation bei Ratten nicht; dies bei einer Verabreichung während der Gametogenese, Paarung, Trächtigkeit, Geburt und Säugezeit.

In sehr hohen Konzentrationen, welche die wahrscheinlichen Patientendosen weit übersteigen, hat das FCKW-freie Treibgas HFA134a bei einer täglichen Exposition über einer Zeitspanne von zwei Jahren in einer Reihe von Tierarten keine toxischen Wirkungen aufgezeigt.

## **Sonstige Hinweise**

### ***Dosier-Aerosol:***

Wie bei den meisten Dosier-Aerosolen kann die therapeutische Wirkung des Präparates vermindert sein, wenn der Behälter kalt ist. In diesem Fall kann der Metallbehälter nach der Entfernung des Kunststoffbehälters durch Umfassen mit den Händen erwärmt werden; andere Wärmequellen dürfen nicht benützt werden. Der Behälter des Dosier-Aerosols steht unter Druck; er darf nicht beschädigt, gewaltsam geöffnet oder ins Feuer geworfen werden, auch nicht, wenn er leer ist.

Vor dem allerersten Gebrauch oder wenn das Dosier-Aerosol länger als eine Woche nicht benutzt worden ist, müssen zwei Aerosolstösse in die Luft abgegeben werden, bevor das Dosier-Aerosol einsatzbereit ist.

Der Deckel des Mundstücks soll nach jedem Gebrauch des Dosier-Aerosols wieder aufgesetzt werden.

### ***Diskus (Multidosen-Pulverinhalator):***

Der Diskus soll in geschlossenem Zustand aufbewahrt und der Hebel zur Freisetzung einer Dosis nur unmittelbar vor Gebrauch betätigt werden.

### ***Haltbarkeit:***

Die Arzneimittel dürfen nur bis zum angegebenen Verfalldatum («EXP») verwendet werden.

Dosier-Aerosol FCKW-frei: Nicht über 30°C, vor Frost und direkter Sonnenbestrahlung geschützt aufbewahren.

Diskus (Multidosen-Pulverinhalator): Nicht über 30°C und vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren. Schutzfolie erst unmittelbar vor dem ersten Gebrauch entfernen.

### **Zulassungsnummer**

Axotide Diskus 53390 (Swissmedic).

Axotide Dosier-Aerosol FCKW-frei 54306 (Swissmedic).

### **Zulassungsinhaberin**

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

### **Stand der Information**

November 2020.

4346 / 18.03.2021