

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Flutide Nasal**

0,05 mg/Sprühstoß
Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 mg Nasenspray, Suspension (entspricht 1 Sprühstoß) enthalten 0,05 mg Fluticasonpropionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung bei saisonaler allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) und bei perennierender allergischer Rhinitis.

Hinweis:

Flutide Nasal eignet sich nicht zur sofortigen Behandlung akut auftretender Krankheitszeichen bei allergischer Rhinitis. Die Behandlung mit Flutide Nasal bessert die diesen Beschwerden zugrunde liegenden Störungen, und eine Wirkung ist meist innerhalb weniger Tage zu erwarten. Deshalb ist es wichtig, Flutide Nasal regelmäßig in der vom Arzt verordneten Dosierung anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Es sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Beschwerden erreicht werden kann, eingestellt werden.

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

1-mal täglich 2 Sprühstöße in jedes Nasenloch, vorzugsweise morgens.

Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 2-mal täglich 2 Sprühstöße in jedes Nasenloch erhöht werden.

Kinder von 4 bis 11 Jahren

Saisonale allergische Rhinitis (Heuschnupfen):
1-mal täglich 1 Sprühstoß in jedes Nasenloch, vorzugsweise morgens.

Bei Kindern sollte eine Tagesdosis von insgesamt 4 Sprühstößen nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Flutide Nasal ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden.

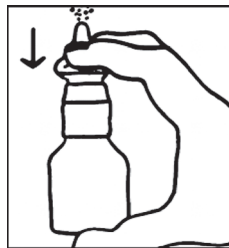
Bedienungsanleitung**Vor der ersten Anwendung**

Sprühflasche gut schütteln und Schutzkappe vom Nasenrohr abziehen.



Sprühflasche zwischen Daumen, Zeige- und Mittelfinger halten (siehe Abbildung).

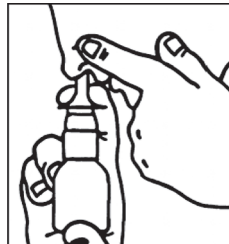
Vor der ersten Anwendung oder wenn die Sprühflasche eine Woche oder länger nicht benutzt wurde, muss die Pumpe mehrmals betätigt werden, bis ein feiner Sprühnebel aus dem Nasenrohr austritt. Danach ist die Sprühflasche gebrauchsfertig.

**Anwendung von Flutide Nasal**

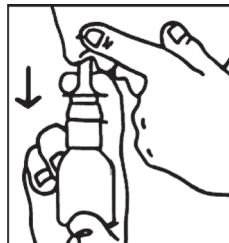
Bitte vor Anwendung von Flutide Nasal die Nase putzen.

Die Sprühflasche vor jedem Gebrauch schütteln und dann die Schutzkappe abziehen.

Den Kopf leicht nach vorne neigen, ein Nasenloch zuhalten, und das Nasenrohr in das andere Nasenloch einführen. Dabei muss die Flasche aufrecht gehalten werden.



Langsam und gleichmäßig durch das Nasenloch einatmen und dabei das ovale Griffstück einmal fest nach unten drücken.



Dann durch den Mund ausatmen.



Danach in gleicher Weise in das andere Nasenloch einsprühen.

Nach Gebrauch das Nasenrohr säubern und die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Reinigung

Das Nasenrohr stets sauber halten. Zur Reinigung wird zunächst die Schutzkappe abgenommen und das ovale Griffstück des Nasenrohres leicht nach oben geschoben. Dann kann das Nasenrohr abgenommen werden. Schutzkappe und Nasenrohr werden unter fließendem Wasser gespült. Nach sorgfältigem Trocknen werden beide Teile wieder eingesetzt.

Dauer der Anwendung

Flutide Nasal ist regelmäßig anzuwenden, um den vollen therapeutischen Nutzen zu erzielen. Dem Patienten sollte das Ausbleiben eines unmittelbaren Effektes erklärt werden, da eine maximale Besserung nicht vor einer drei- bis viertägigen Behandlung eintritt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fluticasonpropionat, 2-Phenylethanol, Benzalkoniumchlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zur Behandlung von Kindern unter 4 Jahren liegen bisher keine Erfahrungen vor. Eine Anwendung von Flutide Nasal kann deshalb zurzeit bei Kindern unter 4 Jahren nicht empfohlen werden. Dies gilt auch für die Behandlung der perennierenden allergischen Rhinitis bei Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei bakteriellen Infektionen oder Mykosen im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen darf Flutide Nasal nur angewendet werden, wenn eine begleitende antibakterielle oder antimykotische Behandlung durchgeführt wird.

Bei Vorliegen von Schleimhautwunden und nach Nasenoperationen ist Flutide Nasal nur unter ständiger ärztlicher Kontrolle anzuwenden.

Vorsicht ist geboten, wenn man die Patienten von der Behandlung mit systemischen Steroiden auf die Behandlung mit Fluticasonpropionat umstellt, insbesondere wenn es Grund zur Annahme gibt, dass die Nebennierenrindenfunktion beeinträchtigt ist. In diesem Fall darf die Umstellung auf die intranasale Behandlung mit Fluticasonpropionat nur unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen erfolgen (langsame, schrittweise Verminderung der systemisch verabreichten Kortikoiddosis; gegebenenfalls Durchführung einer kurzfristigen systemischen Kortikoidbehandlung in Stresssi-

tuationen, wie z. B. schwere Infektion, Verletzungen, Operation).

Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten. Diese resultierten in systemischen Kortikoidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir vermieden werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Systemische Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit intranasalen Steroiden berichtet, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume angewendet wurden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe und können von Patient zu Patient sowie bei verschiedenen glukokortikoidhaltigen Arzneimitteln in der Ausprägung unterschiedlich sein. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein, und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).

Es wird empfohlen, regelmäßig die Körpergröße von Kindern zu kontrollieren, die eine längerfristige Behandlung mit einem nasal anzuwendenden Glukokortikoid erhalten, da vereinzelt über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet wurde, die nasal anzuwendende Glukokortikoide in zugelassenen Dosierungen erhielten. Ist das Wachstum verlangsamt, sollte die Indikationsstellung überprüft und die Dosierung des nasalen Glukokortikoids auf die niedrigste Dosierung reduziert werden, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet. Der Patient kann gegebenenfalls an einen Spezialisten überwiesen werden, welcher das Wachstum bei Kindern kontrollieren kann.

Bei Langzeitbehandlung mit höheren als den empfohlenen Dosierungen kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen (z. B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche systemische Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie

z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie, die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Der volle therapeutische Nutzen von Flutide Nasal wird nach einer Anwendung über mehrere Tage erzielt.

Obwohl Flutide Nasal in den meisten Fällen die saisonale allergische Rhinitis zu kontrollieren vermag, kann bei außerordentlich starkem Pollenflug im Sommer in einzelnen Fällen die zusätzliche Anwendung von weiteren Arzneimitteln, insbesondere zur Therapie allergisch bedingter Augenbeschwerden, erforderlich sein.

Flutide Nasal enthält Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann Hautreizungen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter Normalbedingungen werden nach der nasalen Anwendung sehr geringe Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht, was auf den ausgeprägten First Pass Metabolismus und die hohe systemische Clearance, hervorgerufen durch das Cytochrom P4503A4 in Darm und Leber, zurückzuführen ist. Daher sind klinisch signifikante Wechselwirkungen durch Fluticasonpropionat unwahrscheinlich.

Eine Studie an gesunden Probanden zur Untersuchung von Wechselwirkungen hat gezeigt, dass durch die Anwendung von Ritonavir (ein starker Cytochrom CYP3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark ansteigen können, was sich in deutlich verringerten Serumkortisolspiegeln äußert. Während der Anwendung nach Markteinführung gab es Berichte zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten. Diese resultierten in systemischen Kortikoidwirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir vermieden werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Andere Inhibitoren des Cytochrom CYP3A4 bewirken vernachlässigbare (Erythromycin) und geringe (Ketoconazol) Anstiege der systemischen Konzentration von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduktion der Serumkortisolkonzentrationen. 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 Kortikoid-Nebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von intranasalem Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft und Stillzeit erfordert eine Abwägung

des Nutzens der Behandlung mit den möglichen Risiken.

Schwangerschaft

Der Nachweis für die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist beim Menschen unzureichend. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden typische Nebenwirkungen stark-wirksamer Glukokortikoide nur bei hoher systemischer Exposition beobachtet. Die direkte intranasale Anwendung bewirkt jedoch eine minimale systemische Exposition.

Stillzeit

Es wurde nicht untersucht, ob Fluticasonpropionat in die Muttermilch übergeht. Wenn in säugenden Ratten nach subkutaner Verabreichung messbare Plasmaspiegel erreicht wurden, konnte Fluticasonpropionat in der Milch nachgewiesen werden. Jedoch sind die Plasmaspiegel in Patienten nach intranasaler Anwendung von Fluticasonpropionat in den empfohlenen Dosierungen wahrscheinlich sehr niedrig.

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

Flutide Nasal hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden allgemein aus den Daten der klinischen Prüfungen bestimmt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aufgrund der Daten aus der Spontanerfassung bestimmt. Bei der Zuordnung der Häufigkeiten wurden die Nebenwirkungsdaten der Placebogruppen nicht berücksichtigt, da diese im Allgemeinen vergleichbar oder höher als die der Behandlungsgruppe waren.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Asthmaanfall, Gesicht- oder Zungenödeme), Anaphylaxie/anaphylaktische Reaktionen, Bronchospasmus.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, unangenehme Geschmacks- oder Geruchsempfindung.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln zur nasalen Anwendung wurde von unangenehmer Geschmacks- und Geruchsempfindung und Kopfschmerzen berichtet.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung des Augeninnendrucks, Glaukom, Katarakt.

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Sehr häufig: Nasenbluten.

Häufig: Trockenheit der Nasenschleimhaut, Reizung der Nasenschleimhaut, Trockenheit der Rachenschleimhaut, Reizung der Ra-chenschleimhaut.

Sehr selten: Perforation der Nasenscheidewand.

Nicht bekannt: Nasengeschwüre.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln zur na-salen Anwendung können trockene oder gereizte Nasen- oder Rachenschleimhaut und Nasenbluten auftreten. Es wurden Fälle von Perforationen der Nasenscheidewand nach intranasaler Anwendung von Korti-koiden beobachtet.

Systemische Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit intranasalen Steroiden berichtet, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume angewendet wurden.

Unter Langzeitanwendung wurde in selte-nen Fällen Osteoporose beobachtet.

Bei Umstellung von einer oralen oder paren-teralen Kortikoidtherapie auf Flutide Nasal können Begleiterkrankungen außerhalb des Nasenbereiches, wie z. B. allergische Bin-dehautentzündung und allergische Hauter-scheinungen wieder auftreten, die unter der oralen bzw. parenteralen Kortikoidbehand-lung unterdrückt waren. Diese bedürfen gegebenenfalls einer zusätzlichen Behand-lung. Besondere Vorsicht diesbezüglich ist angebracht bei dem Verdacht auf das Vor-liegen einer adrenalen Funktionseinschrän-kung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von akuter oder chronischer Überdo-sierung mit Flutide Nasal sind bisher nicht bekannt.

Die intranasale Anwendung von zweimal täglich 2 mg Fluticasonpropionat über 7 Tage bei gesunden Probanden hatte keine Auswirkung auf die Hypothalamus-Hypo-physenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion.

Behandlung

Die Verabreichung von höheren als den empfohlenen Dosierungen über einen länge-ren Zeitraum kann zu einer vorübergehen-den Herabsetzung der Nebennierenrinden-funktion führen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Fluticasonpropionat in einer Dosierung fortgeführt werden, mit der die Symptome kontrolliert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intrana-sales Kortikoid, Rhinologikum, ATC-Code: R01AD08

Klinische Prüfungen mit Flutide Nasal bei Kindern

In einer 1-jährigen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Parallelgrup-pen-Wachstumsstudie an präpubertären Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen Patienten festgestellt, die Fluticasonpropio-nat intranasal erhielten (200 µg/Tag) verg-lichen mit Placebo (56 Patienten erhielten Fluticasonpropionat intranasal und 52 Pa-tienten Placebo). Die geschätzte Wachs-tumsgeschwindigkeit über ein Jahr Behand-lung war 6,2 cm pro Jahr (Standardfehler (SE) = 0,23) in der Placebogruppe und 5,99 cm pro Jahr in der Fluticasonpropio-natgruppe (SE = 0,23). Die mittlere Differenz der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsgruppen war nach einem Jahr 0,20 cm pro Jahr (SE = 0,28; Konfi-denzintervall = -0,35, 0,76). Es wurden kei-ne Anzeichen von klinisch relevanten Aus-wirkungen auf die Hypothalamus-Hypophy-senvorderlappen-Nebennierenrinden-Funk-tion oder die Knochendichte beobachtet, jeweils bewertet anhand der 12-Stunden-Urinkortisolausscheidung und Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DEXA).

Fluticasonpropionat ist ein lokal stark wirk-sames Glukokortikoid.

Der hohe therapeutische Index von Flutica-sonpropionat ergibt sich aus der ausge-prägten antientzündlichen Wirksamkeit und der bei intranasaler Anwendung äußerst geringen Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrin-den-Funktion.

In Untersuchungen zur intranasalen Anwen-dung von Fluticasonpropionat mit Einzeldo-sen (2 mg) und Mehrfachdosen (4 mg/Tag über 7 Tage und 400 µg/Tag über 21 Tage) konnte gezeigt werden, dass diese intrana-sal applizierten hohen Dosen keinen signifi-kanten Einfluss auf die morgendlichen und abendlichen Plasmakortisolspiegel oder auf die Kortisolmenge im Urin hatten. Die Höchstdosis von 4 mg/Tag entspricht dem 10- bis 20fachen der empfohlenen thera-peutischen Dosis (200 bis 400 µg/Tag).

Bei oraler Anwendung im Rahmen einer Stu-die mit ansteigender Dosierung (2,5 bis 10 mg täglich) zeigte sich erst bei einer Do-sis von 10 mg über 4 Tage ein Absinken der Plasmakortisolspiegel am Morgen. Nach oraler Gabe von 2-mal täglich 10 mg für die Dauer von 13 Tagen waren die abendlichen Plasmakortisolspiegel vermindert. Eine sig-nifikante Suppression der Nebennierenrin-den-Funktion konnte jedoch nach Messung der 9-Uhr-Plasmakortisolspiegel und der Kortisolausscheidung in den Harn nicht be-stätigt werden. Niedrigere orale Einzel- und Mehrfachdosen hatten keinen Einfluss auf Plasmakortisolspiegel und Kortisolmenge im Urin.

24 Stunden nach intravenöser Gabe von 2 mg sanken die 9-Uhr-Plasmakortisolspie-gel deutlich ab. Allerdings lag nur bei einer von sechs Testpersonen der gemessene Wert unterhalb des Normalbereiches.

Herzfrequenz, Blutdruck und EKG wurden weder durch wiederholte orale Gaben (bis zu 20 mg täglich) noch durch intranasale Mehrfachdosen von 400 µg/Tag beeinflusst.

Die mehrfache intranasale Anwendung von Fluticasonpropionat hatte keinen Einfluss auf die Lungenfunktion, die durch Messung des forcierten Expirationsvolumen (FEV₁) beurteilt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluticasonpropionat ähneln denen anderer Glukokortikoide. Die orale Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat ist sehr niedrig. Gründe hierfür sind die relativ geringe Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt sowie eine rasche Plasmaclearance. Diese wird hervorgerufen durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und Exkretion der Metaboliten über die Galle.

Eine Untersuchung an Probanden mit einer intravenös verabreichten Dosis von 2 mg Fluticasonpropionat zeigt folgende Ergeb-nisse: Plasmaclearance: 874 ml/min; rena-le Clearance: 0,11 ml/min. Daraus wird auf einen ausgeprägten First-Pass-Metabolis-mus geschlossen.

Nach intranasaler Anwendung wird nur ein geringer Teil des applizierten Fluticasonpro-pionats durch die Nasenschleimhaut resor-biert. Der Rest der Dosis setzt sich im Ra-chenraum ab und wird verschluckt. 87 bis 100 % des verschluckten Anteils werden mit dem Faeces ausgeschieden, davon bis zu 75 % in unveränderter Form. Der Haupt-metabolit weist nur geringe systemische antientzündliche Aktivität auf.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluticasonpropionat beträgt ca. 3 Stunden, das Verteilungsvolumen ca. 250 Liter. Je nach Untersuchungsmethode liegt die Plas-maproteinbindung zwischen 81 und 95 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität**

Approximative LD₅₀ (mg/kg Körpergewicht)

Maus, oral	> 1.000
Maus, subkutan	> 1.000
Ratte, oral	> 1.000
Ratte, subkutan	> 1.000
Ratte, intravenös	> 2
Ratte, inhalativ	> 1,66
Hund, inhalativ	> 0,82

Bei Hunden verursachte die Verabreichung des Gesamtinhalates eines Fluticasonpropio-nat Dosier-Aerosols mit 200 Sprühstößen à 50 µg (rechnerisch ermittelte Dosis: 0,82 mg/kg) keine toxikologisch relevanten Wirkungen. Das Gleiche gilt für die akute Anwendung der maximal im Inhalationsgerät erreichbaren Konzentration von 40,77 µg/l bei Ratten (rechnerisch ermittelte Dosis: 1,66 mg/kg).

Chronische Toxizität

In den Untersuchungen zur chronischen Toxizität zeigten sich die für die Substanz-

klasse der stark wirksamen Glukokortikoide bekannten Wirkungen erst bei Dosierungen, die die therapeutisch empfohlenen weit übersteigen.

Studien zur wiederholten inhalativen Gabe an Ratten (bis zu 60 µg/kg/Tag) und Hunden (bis zu 510 µg/Tag) über Zeiträume bis zu 6 Monate ergaben keine durch Fluticasonpropionat bedingten Veränderungen oder Reizungen des Respirationstraktes.

Zusätzlich wurden bis zu 57 µg/kg/Tag bei Ratten inhalativ über 18 Monate appliziert. Veränderungen der Atemwege, die auf die Anwendung von Fluticasonpropionat zurückzuführen sind, wurden nicht beobachtet. Die festgestellten Veränderungen im Blutbild (z. B. erhöhte Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl), in biochemischen Analysen (z. B. Veränderungen der Plasmaproteine, Transaminasen und Elektrolyte) und in Urinanalysen (z. B. vermindertes Urinvolumen) sind typisch für eine exzessive Glukokortikoidapplikation. Das Fehlen von unerwünschten toxischen Effekten wurde in einer 12-Monats-Inhalationsstudie am Hund mit einer Höchstdosis von circa 65 µg/kg bestätigt. Die auf die Anwendung von Fluticasonpropionat zurückzuführenden Befunde stimmten wiederum mit den erfahrungsgemäß bei einer Kortikoidbehandlung auftretenden Wirkungen überein (z. B. erhöhte Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, Abnahme von Harnstoff, Kreatinin und Glucose, Zunahme von Protein, Albumin, Cholesterin und Natrium).

Nach oraler Anwendung von Fluticasonpropionat bei Ratten (bis zu 1 mg/kg/Tag) und Hunden (bis zu 3 mg/kg/Tag) für die Dauer von 2 Wochen bzw. 1 Woche wurden ausschließlich die für Glukokortikoide typischen Effekte beobachtet.

Hunde zeigten nach subkutaner Gabe von hohen Dosen (bis zu 160 µg/kg/Tag) über 35 Tage cushingoide Symptome. Bei Ratten trat dies nach subkutanen Injektionen von bis zu 250 µg/kg/Tag für die Dauer von ebenfalls 35 Tagen nicht auf.

Eine 35-tägige subkutane Anwendung von Fluticasonpropionat bei jungen Ratten zeigte Effekte auf Körper- und Thymusgewicht. Fluticasonpropionat hatte keine Auswirkungen auf die Reifung dieser Jungtiere. Zur Beurteilung wurden folgende Kriterien herangezogen: Hodendescensus, vaginale Öffnung, histologische Untersuchungen von Röhrenknochenepiphysen.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Fluticasonpropionat auf die Embryonalentwicklung bei der Maus zeigten nach subkutaner Applikation ab 150 µg/kg maternal-toxische Effekte (Körpergewichtsdepression), retardierende Effekte (verzögerte Ossifikation) sowie Gaumenspalten bei Feten. Bei der Ratte traten maternal-toxische Effekte ab 30 µg/kg auf. In der höchsten Dosis (100 µg/kg) wurden Retardierungen (reduzierte Fetengewichte, verzögerte Ossifikation) beobachtet. Beim Kaninchen wirkten bereits 30 µg/kg subkutan appliziert stark toxisch. Alle Tiere der Behandlungsgruppen starben vor Versuchsende bzw. wurden aufgrund des schlechten Allgemein-

zustandes getötet. Die orale Applikation von 3, 30 und 300 µg/kg zeigte keine maternal-toxischen und embryotoxischen Effekte.

Der Wirkstoff zeigte bei subkutaner Gabe in einer Fertilitätsuntersuchung an der Ratte keinen Einfluss auf die Verpaarungsdauer und Fertilität der F0-Generation. Ab 5 µg/kg wurden dosisabhängig maternal-toxische (Körpergewichtsdepression) und retardierende Effekte beobachtet (geringere Fetengewichte, verzögerte Ossifikation). Bis zum Tag 4 post partum wurde eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit in der hohen Dosisgruppe festgestellt. Ein Einfluss auf die F1-Generation zeigte sich nicht.

Fluticasonpropionat hatte bei subkutaner Applikation von 15 bis 50 µg keinen Einfluss auf die Peri-/Postnatalentwicklung von Ratten.

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat nach intranasaler Applikation in die Muttermilch übergeht. Glukokortikoide gehen nach systemischer Verabreichung in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für den Menschen liegen bislang keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Glukokortikoiden vor.

Mutagenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit den üblichen Testsystemen ergaben für Fluticasonpropionat keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Kanzerogenität

In Langzeituntersuchungen zum tumorigen Potential an Maus (oral) und Ratte (inhalativ) wurden keine Hinweise auf ein tumorauslösendes Potential gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carmellose-Natrium (E 466), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (zur pH-Einstellung), gereinigtes Wasser.

Konservierungsmittel: Benzalkoniumchlorid, 2-Phenylethanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Sprühflasche aus Polypropylen, einer Zerstäuberpumpe, einem Nasenrohr sowie einer dazugehörigen Schutzkappe.

1 Sprühflasche Flutide Nasal mit 15 g Suspension (ca. 120 Sprühstöße).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 23247.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.01.1994/12.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 21776

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt