1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVAMYS 27,5 Mikrogramm/Sprühstoß, Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß enthält 27,5 Mikrogramm Fluticasonfuroat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein Sprühstoß enthält 8,25 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension.

Weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Avamys wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter).

Avamys ist angezeigt zur Behandlung der Symptome allergischer Rhinitis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)
Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt einmal täglich zwei Sprühstöße (27,5 Mikrogramm Fluticasonfuroat pro Sprühstoß) in jedes Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 110 Mikrogramm).

Sobald eine angemessene Symptomkontrolle erreicht ist, kann eine Dosisreduktion auf einmal täglich einen Sprühstoß in jedes Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 55 Mikrogramm) eine zur Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle wirksame Dosis darstellen.
Die Dosis sollte bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert werden, durch die eine effektive Verbesserung der Symptome erreicht werden kann.

Kinder (im Alter zwischen 6 und 11 Jahren)
Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt einmal täglich einen Sprühstoß (27,5 Mikrogramm Fluticasonfuroat pro Sprühstoß) in jedes Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 55 Mikrogramm).

Patienten, die auf einmal täglich einen Sprühstoß in jedes Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 55 Mikrogramm) nicht ausreichend ansprechen, können einmal täglich zwei Sprühstöße pro Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 110 Mikrogramm) anwenden. Sobald eine angemessene Symptomkontrolle erreicht ist, wird eine Dosisreduktion auf einmal täglich einen Sprühstoß pro Nasenloch (Tagesgesamtdosis: 55 Mikrogramm) empfohlen.

Um den vollen therapeutischen Nutzen zu erzielen, wird eine dauerhafte Anwendung jeweils zur selben Tageszeit empfohlen. Das Einsetzen der Wirkung wurde schon 8 Stunden nach der ersten Verabreichung beobachtet. Jedoch können bis zum Erreichen der maximalen Wirkung mehrere Behandlungstage erforderlich sein, und dem Patienten sollte erklärt werden, dass sich die Symptome mit regelmäßiger Dauertherapie verbessern werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dauer der Behandlung sollte auf den Zeitraum beschränkt werden, welcher der Allergenexposition entspricht.

Kinder (unter 6 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avamys bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist bei dieser Bevölkerungsgruppe nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung ist bei dieser Bevölkerungsgruppe nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Avamys Nasenspray ist ausschließlich zur intranasalen Anwendung bestimmt.
Das Dosierspray vor Anwendung gut schütteln. Um das Dosierspray für den Gebrauch vorzubereiten, das Gerät aufrecht halten und den seitlichen Griff zum Auslösen des Sprühstoßes mindestens 6-mal betätigen (bis eine feine Sprühwolke erkennbar ist). Eine erneute Vorbereitung des Geräts (ca. 6 Sprühstöße bis eine feine Sprühwolke erkennbar ist) ist nur dann notwendig, wenn die Verschlusskappe 5 Tage lang nicht aufgesetzt wurde oder das Dosierspray mindestens 30 Tage nicht benutzt wurde.
Nach jedem Gebrauch das Dosierspray reinigen und die Verschlusskappe wieder aufsetzen.

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

Systemische Wirkungen von Kortikosteroiden

Systemische Wirkungen von nasal anzuwendenden Kortikosteroiden können besonders dann auftreten, wenn eine Anwendung von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wurde. Diese Effekte treten viel seltener auf als bei oralen Kortikosteroiden und können sich je nach Patient und verwendetem Kortikosteroidpräparat unterscheiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom ein, und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).
Die Behandlung mit höheren als den empfohlenen Dosierungen intranasaler Kortikosteroide kann zu einer klinisch relevanten Funktionsminderung der Nebennierenrinde führen. Liegen Hinweise vor, dass höhere als die empfohlenen Dosen angewendet werden, sollte in Stresssituationen oder vor elektiven Operationen eine zusätzliche systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden. Fluticasonfuroat 110 Mikrogramm einmal täglich war nicht verbunden mit einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion (HPA) bei erwachsenen, jugendlichen oder pädiatrischen Patienten. Die Dosierung von intranasalem Fluticasonfuroat sollte jedoch auf die niedrigste Dosierung reduziert werden, die noch eine effektive Kontrolle der rhinitischen Symptome gewährleistet. Wie bei allen nasal anzuwendenden Kortikosteroiden sollte immer dann, wenn gleichzeitig andere Formen einer Kortikosteroidbehandlung verschrieben werden, die gesamte systemische Belastung mit Kortikosteroiden bedacht werden.

Sollte es Grund zur Annahme geben, dass die Nebennierenrindenfunktion beeinträchtigt ist, ist Vorsicht geboten, wenn man die Patienten von der Behandlung mit systemischen Steroiden auf Fluticasonfuroat umstellt.

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 (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Wachstumsverzögerungen

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Kortikosteroide in zugelassenen Dosierungen erhielten. Eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit wurde bei Kindern beobachtet, die täglich über ein Jahr mit 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1). Daher sollten Kinder mit der niedrigsten möglichen wirksamen Dosis behandelt werden, mit der eine ausreichende Kontrolle der Symptome aufrecht erhalten werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, regelmäßig das Wachstum von Kindern zu kontrollieren, die eine längerfristige Behandlung mit einem nasal anzuwendenden Kortikosteroid erhalten. Wenn das Wachstum verlangsamt ist, sollte wenn möglich die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosierung des nasalen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosierung zu reduzieren, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet. Zusätzlich sollte in Betracht gezogen werden, den Patien-

ten an einen Pädiater zu überweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die mit Ritonavir behandelt werden

Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir wird wegen des Risikos einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticasonfuroat nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid. Langzeitanwendung kann möglicherweise ein Ödem der Nasenschleimhaut hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkung mit CYP3A-Inhibitoren

Fluticasonfuroat unterliegt einer raschen Clearance aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus durch Cytochrom P450 3A4.

Basierend auf Studiendaten eines anderen Glukokortikoids (Fluticasonpropionat), das über CYP3A4 verstoffwechselt wird, ist die gemeinsame Verabreichung mit Ritonavir wegen der Gefahr einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticasonfuroat nicht zu empfehlen.

Vorsicht ist geboten, wenn Fluticasonfuroat zusammen mit potenten CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte angewendet wird, da ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen zu erwarten ist. 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. In einer Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen mit intranasal verabreichtem Fluticasonfuroat und dem potenten CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol fanden sich in der Ketoconazol-Gruppe mehr Probanden mit messbaren Konzentrationen an Fluticasonfuroat (6 von 20 Probanden), verglichen mit Placebo (1 von 20 Probanden). Dieser geringe Anstieg der Exposition führte jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied bei den 24-Stunden-Serumkortisolspiegeln im Gruppenvergleich.

Daten zur Enzyminduktion und -hemmung deuten darauf hin, dass es keine theoretische Grundlage gibt, bei klinisch relevanten intranasalen Dosen metabolische Wechselwirkungen zwischen Fluticasonfuroat und dem durch Cytochrom P450-vermittelten Stoffwechsel anderer Arzneimittel zu erwarten. Daher wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Fluticasonfuroat und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fluticasonfuroat bei schwangeren Frauen. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen einschließlich Gaumenspalten und intrauterine Wachstumsverzögerungen hervorrufen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist, da die empfohlenen intranasalen Dosen zu einer minimalen systemischen Exposition führen (siehe Abschnitt 5.2). Fluticasonfuroat sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter gegenüber den potenziellen Risiken für den Fetus oder das Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob nasal angewendetes Fluticasonfuroat in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fluticasonfuroat bei stillenden Frauen sollte nur erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität bei Menschen vor.

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

Avamys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Fluticasonfuroat sind Nasenbluten, nasale Ulcera und Kopfschmerzen. Die schwerwiegensten Nebenwirkungen stammen aus seltenen Berichten über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (weniger als 1 Fall von 1.000 Patienten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Über 2.700 Patienten mit saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis wurden in klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Fluticasonfuroat behandelt. Die pädiatrische Anwendung von Fluticasonfuroat in klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis schloss 243 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, 790 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 241 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ein.

Zur Ermittlung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wurden Daten aus großen klinischen Studien herangezogen. Zur Einteilung der Häufigkeiten dienten die folgenden Definitionen:
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; Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle oben

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Exanthem und Urtikaria.
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen.
Nicht bekannt	Dysgeusie, Ageusie, Anosmie
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Vorübergehende Veränderungen der Augen (siehe Klinische Erfahrung), verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	*Nasenbluten
Häufig	Nasale Ulcera, Dyspnoe**
Gelegentlich	Schmerz in der Nase (Rhinalgie), nasale Beschwerden (einschließlich Brennen, Irritation und Wundsein der Nase), Trockenheit der Nase.
Sehr selten	Perforation der Nasenscheidewand
Nicht bekannt	Bronchospasmus, Dysphonie, Aphonie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Kinder)	
Nicht bekannt	***Wachstumsverzögerung (siehe Klinische Erfahrung).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nasenbluten

* Das Nasenbluten war im Allgemeinen von milder bis mäßiger Intensität. Bei Erwachsenen und Jugendlichen war die Inzidenz von Nasenbluten bei der Langzeitanwendung (über 6 Wochen) größer als bei der Kurzzeitanwendung (bis zu 6 Wochen).

Systemische Effekte

Es können systemische Effekte von nasal anzuwendenden Kortikosteroiden auftreten, insbesondere wenn diese in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Kortikosteroide erhielten.

** In klinischen Studien mit Fluticasonfuroat wurden bei mehr als 1 % der Patienten Fälle von Dyspnoe gemeldet; ähnliche Häufigkeiten wurden in den Placebo-Gruppen beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen, die in der pädiatrischen Population beobachtet wurden, ähneln denen bei Erwachsenen.

Nasenbluten

* Bei pädiatrischen klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen war die Inzidenz von Nasenbluten unter Fluticasonfuroat ähnlich wie unter Placebo.

Wachstumsverzögerung

***In einer einjährigen klinischen Studie, die das Wachstum von vorpubertierenden Kindern unter der einmal täglichen Behandlung mit 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat untersuchte, wurde bei der Wachstumsgeschwindigkeit ein durchschnittlicher Behandlungsunterschied von −0,27 cm pro Jahr im Vergleich zu Placebo beobachtet (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Im Rahmen einer Studie zur Bioverfügbarkeit wurden intranasale Dosierungen von bis zu 2.640 Mikrogramm täglich für eine Dauer von drei Tagen verabreicht, ohne dass systemische Nebenwirkungen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).
Bei einer akuten Überdosierung ist wahrscheinlich keine Therapie, sondern lediglich eine Beobachtung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Rhinologika, Kortikosteroide. ATC-Code: R01AD12

Wirkmechanismus

Fluticasonfuroat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit einer sehr hohen Affinität für den Glukokortikoidrezeptor und einer stark entzündungshemmenden Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Saisonale allergische Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen
In allen 4 klinischen Studien führte die einmal tägliche Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der nasalen Symptome (bestehend aus Rhinorrhoe, verstopfter Nase, Niesen und Nasenjucken) sowie der Augensymptome (bestehend aus Jucken/Brennen, Tränen/Wässern und Rötung der Augen).
Die Wirksamkeit hielt bei einmal täglicher Anwendung über den gesamten 24-Stunden-Zeitraum an.
Das Einsetzen der therapeutischen Wirkung wurde schon 8 Stunden nach der Erstverabreichung beobachtet mit einer über mehrere Tage zu beobachtenden weiteren Verbesserung.
In allen 4 Studien führte Fluticasonfuroat Nasenspray zu einer signifikanten Verbesserung des vom Patienten wahrgenommenen Gesamtansprechens auf die Therapie sowie der krankheitsbezogenen Lebensqualität (beurteilt anhand des Fragebogens RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

Perenniale allergische Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen
In drei Studien führte die einmal tägliche Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der nasalen Symptome sowie des vom Patienten wahrgenommenen Gesamtansprechens auf die Therapie.
In einer Studie verbesserte die einmal tägliche Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray im Vergleich zu Placebo signifikant die Augensymptome sowie die krankheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (beurteilt anhand des Fragebogens RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).
Die Wirksamkeit hielt bei einmal täglicher Anwendung über den gesamten 24-Stunden-Zeitraum an.

In einer zweijährigen Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Fluticasonfuroat (einmal täglich 110 Mikrogramm Nasenspray) in Bezug auf die Augen erhielten Erwachsene und Jugendliche mit perennialer allergischer Rhinitis entweder Fluticasonfuroat (n = 367) oder Placebo (n = 181). Die primären Ergebnisse [Zeit bis zur Zunahme der hinteren subkapsulären Trübung (≥ 0,3 vom Ausgangswert im *Lens Opacities Classification System*, Version III (LOCS Grad III)) und Zeit bis zum Anstieg des intraokularen Drucks (IOD; ≥ 7 mmHg vom Ausgangswert)] waren zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Zunahmen der hinteren subkapsulären Trübung (≥ 0,3 vom Ausgangswert) waren bei Studienteilnehmern, die mit 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat behandelt wurden, häufiger [14 (4 %)] als im Vergleich zu Placebo [4 (2 %)] und bei 10 Studienteilnehmern in der Fluticasonfuroat-Gruppe und bei 2 Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe von vorübergehender Natur. Anstiege im IOD (≥ 7 mmHg vom Ausgangswert) waren bei Studienteilnehmern, die mit 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat behandelt wurden, häufiger: 7 (2 %) unter einmal täglich 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 1 (< 1 %) unter Placebo. Diese Ereignisse waren bei 6 Studienteilnehmern in der Fluticasonfuroat-Gruppe und bei 1 Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe von vorübergehender Natur. In den Wochen 52 und 104 hatten 95 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der hinteren subkapsulären Trübung Werte innerhalb von ± 0,1 des Ausgangswertes für jedes Auge und ≤ 1 % der Studienteilnehmer hatten in Woche 104 in beiden Behandlungsgruppen eine Zunahme der hinteren subkapsulären Trübung um ≥ 0,3 vom Ausgangswert. In den Wochen 52 und 104 hatte die Mehrheit der Studienteilnehmer (> 95 %) IOD Werte innerhalb von ± 5 mmHg vom Ausgangswert. Zunahmen der hinteren subkapsulären Trübung oder des IOD wurden nicht von Katarakt oder Glaukom als Nebenwirkungen begleitet.

Kinder und Jugendliche

Saisonale und perenniale allergische Rhinitis bei Kindern
Die Dosierung bei Kindern basiert auf der Auswertung der Wirksamkeitsdaten in der Gesamtpopulation von Kindern mit allergischer Rhinitis.
Bei saisonaler allergischer Rhinitis war die einmal tägliche Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray wirksam, jedoch wurden bei einmal täglicher Gabe von 55 Mikrogramm bei keinem Endpunkt signifikante Unterschiede zwischen Fluticasonfuroat und Placebo beobachtet.
Bei perennialer allergischer Rhinitis zeigte die einmal tägliche Gabe von 55 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray über einen Zeitraum von 4 Wochen ein konsistenteres Wirksamkeitsprofil als die einmal tägliche Gabe von 110 Mikrogramm. Post-hoc-Analysen aus dieser Studie nach 6- bzw. 12-wöchiger Behandlung sowie Daten aus einer 6-wöchigen Verträglichkeitsstudie zur Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) belegten die Wirksamkeit der einmal täglichen Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray.
Eine 6-wöchige Studie, in der der Effekt der einmal täglichen Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray auf die Nebennierenfunktion bei Kindern von 2 bis 11 Jahren untersucht wurde, zeigte im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Einfluss auf den 24-Stunden-Serumkortisolspiegel.

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie in parallelen Gruppen zum Wachstum untersuchte über ein Jahr mittels Stadiometrie die Wirkung von einmal täglich 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat Nasenspray auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei 474 vorpubertierenden Kindern (Mädchen im Alter von 5 bis 7,5 Jahren und Jungen im Alter von 5 bis 8,5 Jahren). Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum war bei Patienten, die Fluticasonfuroat erhielten, niedriger (5,19 cm pro Jahr) als im Vergleich zu Placebo (5,46 cm pro Jahr). Der mittlere Behandlungsunterschied war −0,27 cm pro Jahr [95 % KI −0,48 bis −0,06].

Saisonale und perenniale allergische Rhinitis bei Kindern (unter 6 Jahren)
Es wurden bei 271 Patienten im Alter von 2−5 Jahren Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit sowohl bei saisonaler, als auch bei perennialer allergischer Rhinitis durchgeführt. Von diesen Patienten wurden 176 mit Fluticasonfuroat behandelt.
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit in dieser Gruppe sind nicht gut belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fluticasonfuroat unterliegt einer unvollständigen Resorption und einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in Leber und Darm, was zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition führt. Die intranasale Verabreichung von 110 Mikrogramm einmal täglich führt normalerweise nicht zu messbaren Plasmakonzentrationen der Substanz (< 10 pg/ml). Die absolute Bioverfügbarkeit von intranasalem Fluticasonfuroat beträgt 0,50 %, so dass nach der Anwendung von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat weniger als ein Mikrogramm systemisch verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.9).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fluticasonfuroat ist größer als 99 %. Fluticasonfuroat ist mit einem durchschnittlichen „Steady State"-Verteilungsvolumen von 608 Litern breit verteilt.

Biotransformation

Fluticasonfuroat unterliegt einer raschen Inaktivierung (Gesamt-Plasmaclearance 58,7 l/h) aus dem systemischen Blutkreislauf, vorwiegend durch die Verstoffwechselung über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 in der Leber zu einem inaktiven 17β-Carboxylmetaboliten (GW694301X). Der Metabolismus erfolgt primär über die Hydrolyse der S-Fluormethylcarbothioat-Gruppe unter Bildung des 17β-Carbonsäure-Metaboliten. *In-vivo*-Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Abspaltung der Furoatgruppe unter Bildung von Fluticason.

Elimination

Die Elimination nach oraler und intravenöser Gabe erfolgte hauptsächlich über den Stuhl, was als Indiz für die Ausscheidung von Fluticasonfuroat und seiner Stoffwechselprodukte über die Galle anzusehen ist. Nach intravenöser Gabe lag die Eliminationshalbwertszeit bei durchschnittlich 15,1 Stunden. Die Ausscheidung über den Urin betrug nur ungefähr 1 % bzw. 2 % der oral und intravenös verabreichten Dosis.

Kinder und Jugendliche

Bei der Mehrheit der Patienten ist Fluticasonfuroat nach einmal täglicher intranasaler Gabe von 110 Mikrogramm nicht messbar (< 10 pg/ml). Bei 15,1 % der pädiatrischen Patienten wurden nach einmal täglicher intranasaler Gabe von 110 Mikrogramm quantifizierbare Mengen nachgewiesen und bei nur 6,8 % der Patienten waren nach einmal täglicher Gabe von 55 Mikrogramm messbare Konzentrationen nachweisbar. Es lagen keine Hinweise auf eine höhere Inzidenz von messbaren Fluticasonfuroat-Spiegeln bei jüngeren Kindern (unter 6 Jahren) vor. Nach Gabe von 55 Mikrogramm betrugen bei den Studienteilnehmern mit quantifizierbaren Spiegeln die mittleren Fluticasonfuroat-Konzentrationen bei den 2 – 5-Jährigen 18,4 pg/ml und bei den 6 – 11-Jährigen 18,9 pg/ml.
Nach der Gabe von 110 Mikrogramm betrugen die mittleren Konzentrationen bei den Studienteilnehmern mit quantifizierbaren Spiegeln 14,3 pg/ml bei den 2 – 5-Jährigen und 14,4 pg/ml bei den 6 – 11-Jährigen. Die Werte sind vergleichbar mit den bei Erwachsenen (12 Jahre und älter) gemessenen Werten, bei denen bei Studienteilnehmern mit quantifizierbaren Spiegeln 15,4 pg/ml und 21,8 pg/ml bei 55 Mikrogramm bzw. 110 Mikrogramm beobachtet wurden.

Ältere Patienten

Pharmakokinetikdaten stehen nur von wenigen älteren Patienten (≥ 65 Jahre, n = 23/872, 2,6 %) zur Verfügung. Es gab bei älteren Patienten keinen Hinweis auf eine im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöhte Inzidenz an messbaren Fluticasonfuroat-Konzentrationen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluticasonfuroat ist nach intranasaler Gabe im Urin gesunder Probanden nicht nachweisbar. Weniger als 1 % der aus der Dosis stammenden Substanzen werden mit dem Urin ausgeschieden, so dass bei einer Einschränkung der Nierenfunktion keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat zu erwarten sind.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten mit intranasal angewendetem Fluticasonfuroat vor. Es liegen Daten nach inhalativer Gabe von Fluticasonfuroat (als Fluticasonfuroat oder Fluticasonfuroat/Vilanterol) bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die auch für die intranasale Anwendung anwendbar sind. In einer Untersuchung mit Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) und einer Einzeldosis von 400 Mikrogramm oral inhaliertem Fluticasonfuroat ergaben sich im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte C_{max}- (42 %) und $AUC_{(0-\infty)}$-Werte (172 %) und eine mäßige Abnahme (im Durchschnitt 23 %) der Kortisolspiegel. Nach wiederholter Anwendung von oral inhaliertem Fluticasonfuroat/Vilanterol über 7 Tage kam es bei Probanden mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B oder C) im Vergleich zu gesunden Probanden zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonfuroat (im Durchschnitt bis zum 2-fachen, gemessen anhand der $AUC_{(0-24)}$). Der Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonfuroat bei Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Fluticasonfuroat/Vilanterol 200/25 Mikrogramm) war mit einer Abnahme des Serumkortisolspiegels um durchschnittlich 34 % gegenüber gesunden Probanden verbunden. Es gab keine Auswirkung auf den Serumkortisolspiegel bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Fluticasonfuroat/Vilanterol 100/12,5 Mikrogramm). Basierend auf diesen Ergebnissen ist nicht zu erwarten, dass die voraussichtliche durchschnittliche Exposition bei intranasaler Gabe von 110 Mikrogramm Fluticasonfuroat bei dieser Patientengruppe zu einer Kortisolsuppression führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den allgemeinen Toxikologiestudien wurden ähnliche Befunde beobachtet wie für andere Glukokortikoide und diese waren verbunden mit einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität. Für Menschen, die mit der empfohlenen nasalen Dosierung behandelt werden, sind diese Befunde aufgrund der minimalen systemischen Exposition wahrscheinlich nicht relevant. In herkömmlichen Genotoxizitätstests sind keine genotoxischen Wirkungen von Fluticasonfuroat beobachtet worden. Darüber hinaus sind in 2-jährigen Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen keine behandlungsbezogenen Anstiege der Tumorhäufigkeiten aufgetreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Glucose
Mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium
Polysorbat 80
Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Öffnen: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Aufrecht lagern.
Zur Aufbewahrung immer die Verschlusskappe aufsetzen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14,2 ml bernsteinfarbene Typ I oder Typ III Flasche (Glas) mit Dosierpumpe.

Das Arzneimittel ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich: 1 Flasche mit 30, 60 oder 120 Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/434/001
EU/1/07/434/002
EU/1/07/434/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

A1A_14Q307

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt