

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flutivate® Creme
0,5 mg/1 g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 0,5 mg Fluticasonpropionat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol, Propylenglycol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flutivate Creme ist angezeigt zur Behandlung von Hauterkrankungen, die auf eine Therapie mit stark wirksamen äußerlichen Corticosteroiden ansprechen und die aufgrund ihrer Ausprägung dafür geeignet sind. Dazu gehören schwere Formen des atopischen Ekzems und Einzelherde der chronisch-stationären Form der Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Flutivate Creme sollte zweimal täglich dünn auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen werden. Bei der Behandlung von Ekzem-erkrankungen ist in der Regel eine einmal tägliche Anwendung ausreichend.

Die behandelte Körperoberfläche sollte dabei 50 % nicht überschreiten und die applizierte Menge nicht höher als 150 g Creme pro Woche sein.

Kinder

Die Anwendung von Flutivate Creme bei Kindern sollte über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringstmöglicher Dosierung, die noch Wirksamkeit gewährleistet, erfolgen. Die Behandlung bei Kindern (4 bis 12 Jahre) sollte nicht länger als 1 Woche dauern und eine behandelte Körperoberfläche von 10 % nicht übersteigen.

Ältere Patienten

Klinische Studien konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten feststellen. Die erhöhte Häufigkeit von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen bei älteren Patienten kann die Elimination im Falle systemischer Resorption vermindern. Daher sollte die Behandlung auf die kleinste Menge und die kürzeste Dauer beschränkt werden, die den gewünschten klinischen Nutzen bringt.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Im Falle systemischer Resorption (möglich bei Anwendung auf einer großen Fläche über einen längeren Zeitraum) können bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen Metabolismus und Elimination verzögert sein, so dass das Risiko systemischer Toxizität erhöht ist. Daher sollte die Behandlung auf die kleinste Menge und die kürzeste Dauer beschränkt werden, die den gewünschten klinischen Nutzen bringt.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Dauer der Anwendung

Flutivate Creme kann 2 bis 4 Wochen angewendet werden. (Hierfür liegen ausreichende klinische Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit vor.)

Wenn sich der Krankheitszustand verschlechtert oder sich innerhalb von 2 bis 4 Wochen nicht bessert, sind Behandlung und Diagnose erneut zu beurteilen.

Sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist, sollte die Behandlung mit topischen Corticosteroiden schrittweise abgesetzt und mit einer Hautpflege als Basistherapie fortgesetzt werden.

Ein plötzliches Absetzen topischer Corticosteroide, insbesondere mit hoher Wirkstärke, kann zu einem Wiederaufflammen der vor der Behandlung vorliegenden Dermatosen führen (Rebound-Phänomen).

4.3 Gegenanzeigen

Flutivate Creme darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Rosacea, Akne vulgaris, Rosacea-artiger (perioraler) Dermatitis, primären, viralen Hautinfektionen (z. B. Herpes simplex, Windpocken).
- bei Pruritus ohne Entzündung.
- bei perianalem sowie genitalem Juckreiz.
- bei primären Infektionen der Haut, ausgelöst durch Pilze oder Bakterien.
- **Kinder unter 4 Jahren sollten nur in Ausnahmefällen behandelt werden, da hierzu keine Erfahrungen vorliegen.** Dermatosen bei Kindern unter einem Jahr sollen nicht mit Flutivate behandelt werden, hierzu gehören auch Dermatitisen, z. B. die Windeldermatitis.
- Flutivate Creme soll nicht unter einem Okklusivverband appliziert werden.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung bei ausgedehnter chronisch-stationärer Psoriasis, Psoriasis guttata, pustulösen Psoriasisformen sowie generalisierter, erythrodermischer Psoriasis vor. Dies gilt auch für Ekzeme allein an Händen und Füßen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine erhöhte systemische Resorption topischer Corticosteroide kann bei einzelnen Personen zu einer Manifestation von Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom) und reversibler Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse und folglich zu einer Nebennierenrinden-Insuffizienz führen. Wenn einer der oben beschriebenen Zustände auftritt, ist die Anwendungshäufigkeit schrittweise zu reduzieren oder durch ein Corticosteroid geringerer Wirkstärke zu substituieren. Ein plötzliches Absetzen der Behandlung kann zu Nebennierenrinden-Insuffizienz führen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse (Cortisol-Spiegel im Plasma am Morgen unter 5 µg/dl) ist bei der therapeutischen Behandlung mit Fluticasonpropionat sehr unwahrscheinlich, es sei denn die Behandlung wird auf mehr als 50 % der Körperoberfläche eines Erwachsenen und in einer Dosierung von mehr als 20 g pro Tag durchgeführt.

Risikofaktoren für vermehrte systemische Effekte sind:

- Wirkstärke und Formulierung des topischen Corticosteroids
- Dauer der Anwendung
- Auftragen auf einer großen Fläche
- Anwendung unter Okklusivbedingungen, wie z. B. auf intertriginösen Bereichen der Haut oder unter Okklusivverbänden (Bei Kindern können Windeln wie luftdicht abschließende Verbände wirken.)
- Erhöhte Hydratation des Stratum corneum
- Anwendung auf dünner Haut, wie z. B. dem Gesicht
- Anwendung auf verletzter oder barrieregeschädigter Haut
- Bei Kleinkindern und Kindern kann es im Vergleich zu Erwachsenen durch die noch nicht vollständig ausgereifte Hautbarriere und einer größeren Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht zu einer entsprechend größeren resorbierten Menge topischer Corticosteroide kommen. Daher ist das Auftreten systemischer Toxizität bei Kleinkindern und Kindern eher wahrscheinlich. Fluticasonpropionat sollte mit Vorsicht, d. h., in der geringstmöglichen noch wirksamen Dosis angewendet werden.

Eine längere (über 4 Wochen hinausgehende), großflächige (etwa 20 % der Körperoberfläche und mehr) Anwendung, speziell bei Kindern, kann zu einer Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen.

Aus diesem Grund sollte eine kontinuierliche Langzeitbehandlung mit topischen Corticoiden bei Kindern unter 12 Jahren möglichst vermieden werden.

Topische Steroide sollen bei Psoriasis mit Vorsicht angewendet werden, da über Fälle von „Rebound“-Phänomenen, der Entwicklung einer Toleranz, einer generalisierten pustulösen Psoriasisform sowie der Entwicklung einer lokalen oder systemischen Toxizität aufgrund einer ungenügenden Barrierefunktion der Haut berichtet wurde. Daher ist bei der Anwendung bei Psoriasis eine sorgfältige Überwachung der Patienten wichtig.

An der Haut der Augenlider, des Gesichts und intertriginöser Räume oder anderer Stellen des Körpers können nach längerer Anwendung atrophische Veränderungen auftreten. Daran sollte bei der Behandlung von z. B. Psoriasis oder schweren Ekzemen gedacht werden.

Bei der Anwendung am Augenlid ist darauf zu achten, dass Flutivate Creme nicht ins Auge gelangt, um das Risiko einer lokalen Reizung, eines Glaukoms oder Katarakts zu vermeiden.

Bei der Behandlung entzündlicher Läsionen, bei denen sich eine Infektion entwickelt, sollte eine angemessene antimikrobielle Therapie angewendet werden. Im Falle der Ausbreitung einer Infektion ist die topische Glucocorticoid-Therapie abzubrechen und eine systemische Behandlung mit antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln durchzuführen.

Bakterielle Infektionen werden durch warme, feuchte, okklusive Bedingungen begünstigt. Daher sollte vor jedem erneuten Auftragen von Flutivate Creme die Haut gereinigt werden.

Topische Corticosteroide werden manchmal zur Behandlung einer Dermatitis in der Umgebung chronischer Beinulzera angewendet. Diese Anwendung kann jedoch mit einem häufigeren Auftreten lokaler Überempfindlichkeitsreaktionen und einem erhöhten Risiko für lokale Infektionen verbunden sein.

Flutivate Creme enthält den sonstigen Bestandteil Imidurea (1,1'-Methylenbis [3-(3-hydroxymethyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)harnstoff]), welcher Spuren von Formaldehyd als Abbauprodukt freisetzt. Formaldehyd kann allergische Reaktionen oder Hautirritationen nach Hautkontakt verursachen.

Bei der Behandlung mit Flutivate Creme im Genital- oder Analbereich kann es wegen des Hilfsstoffes Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die das CYP3A4 Enzymsystem hemmen (z.B. Ritonavir, Itraconazol), zeigte sich eine Hemmung der Metabolisierung von Corticosteroiden, was zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit führte. Das Ausmaß der klinischen Relevanz dieser Wechselwirkung hängt von der Dosierung und Art der Anwendung des Corticosteroids sowie der Wirkstärke des CYP3A4 Inhibitors ab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da über die Anwendung von Fluticasonpropionat während der Schwangerschaft und Stillzeit bisher keine Erfahrungen vorliegen, sollte bei Schwangeren und Stillenden die Indikation zur Behandlung mit Fluticasonpropionat besonders streng gestellt werden.

Schwangerschaft

Die topische Anwendung von Corticosteroiden kann bei trächtigen Tieren zu Anomalien in der fötalen Entwicklung führen. Eine Relevanz dieses Befundes für den Menschen ließ sich nicht feststellen.

Trotzdem sollte Flutivate Creme während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für den Fötus. Die Dosierung sollte auf die geringste Menge und die kürzeste Anwendungsdauer beschränkt werden.

Stillzeit

Der Übergang von Fluticasonpropionat in die menschliche Muttermilch wurde noch nicht untersucht.

Ergebnisse aus Studien mit Ratten zeigen, dass bei subkutaner Applikation und einem daran anschließenden messbaren Plasmaspiegel Fluticasonpropionat in die Milch der Tiere übergeht. Jedoch ist bei Patienten nach dermalen Anwendung von Fluticasonpropionat in der empfohlenen Dosierung ein niedriger Plasmaspiegel zu erwarten.

Trotzdem sollte Fluticasonpropionat in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Wenn gestillt wird, darf Flutivate Creme nicht auf den Brüsten angewendet werden, um eine versehentliche Aufnahme durch den gestillten Säugling zu vermeiden.

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

Durch die Anwendung von Flutivate Creme ist keine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, zu erwarten.

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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Aus klinischen Studien stammten in der Regel sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen. Die Hintergrundraten bei Placebo- und Vergleichsgruppen wurden bei der Zuordnung der Häufigkeitskategorien zu den Nebenwirkungen aus klinischen Studien nicht berücksichtigt, da diese Raten in der Regel vergleichbar mit den Daten aus der aktiv behandelten Gruppe waren. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden in der Regel aus Spontanberichten gewonnen.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Es wurde von lokalem Brennen der Haut und Pruritus berichtet, wobei die Inzidenz dieser Nebenwirkungen in klinischen Studien vergleichbar mit der von Placebo- und Vergleichsgruppen war.

Eine Langzeit- oder Intensivbehandlung mit Corticosteroiden kann lokale atrophische Veränderungen der Haut wie z.B. Dünnwerden der Haut, Striae, Hypertrichosis und eine Hypopigmentation verursachen.

Bei der Anwendung von Corticosteroiden wurde von einer Verschärfung der Anzeichen und Symptome der Dermato- und von einer allergischen Kontaktdermatitis berichtet.

Die Behandlung einer Psoriasis mit Corticosteroiden (oder ihr Absetzen) kann das Auftreten einer pustulösen Form provozieren.

Örtlich begrenzte Überempfindlichkeitsreaktionen können möglicherweise bei Anwendung auftreten und dabei den krankheitsbedingten Symptomen ähneln.

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 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 Überdosierungen sind sehr unwahrscheinlich. Bei chronischer Überdosierung bzw. Abusus können sich jedoch die Merkmale eines Hypercortisolismus herausbilden (siehe 4.8 Nebenwirkungen).

Behandlung

Die weitere Behandlung der Überdosierung sollte wie klinisch angezeigt durchgeführt werden. Das topische Corticosteroid sollte aufgrund des Risikos einer Nebennierenrinden-Insuffizienz unter ärztlicher Aufsicht graduell abgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika – Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen – Corticosteroide, rein – Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III), ATC-Code: D07AC17

Die primäre Screeningmethode zur Untersuchung der Aktivität von Glucocorticoiden stellt die Bestimmung der vasokonstriktorisches Aktivität alkoholischer Lösungen an Probanden dar.

Im Folgenden ist die vasokonstriktorische Aktivität mehrerer Steroide im Vergleich zum Laborstandard Fluocinolonacetamid aufgeführt:

| Steroid | Vasokonstriktorische Aktivität |
|---------------------|--------------------------------|
| Fluocinolonacetamid | 100 |
| Hydrocortison | 1 |
| Betamethasonvalerat | 360 |
| Clobetasolpropionat | 1.869 |
| Fluticasonpropionat | 945 |

Die vasokonstriktorische Aktivität des Arzneimittels Flutivate Creme (0,05 % Fluticasonpropionat) lag im Gegensatz dazu im gleichen Bereich einer 0,1 % Betamethasonvalerat Creme.

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|---|--------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Opportunistische Sekundärinfektion [±] | Sehr selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit [#] | Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Zeichen eines Hypercortisolismus*, Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-vorderlappen-Nebennierenrinden-Achse: <ul style="list-style-type: none"> • Übergewicht/Adipositas • verzögerte Gewichtszunahme/Wachstumsverzögerung bei Kindern • Cushingoide Erscheinungen (z. B. Mondgesicht, Stammfettsucht) • verminderte endogene Cortisol-Spiegel • Hyperglykämie/Glukosurie • Bluthochdruck • Osteoporose • Katarakt • Glaukom | Sehr selten |
| Gefäßerkrankungen | Dilatation der oberflächlichen Blutgefäße (Teleangiectasien)** | Sehr selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Pruritus | Häufig |
| | Lokales Brennen der Haut | Gelegentlich |
| | Dünnerwerden der Haut, Hautatrophie, Striae, Hypopigmentierung, Hypertrichosis, allergische Kontaktdermatitis, Exazerbationen der zugrunde liegenden Symptome, Psoriasis pustulosa, Erythem, Hautausschlag, Urtikaria | Sehr selten |
| | Austrocknung der Haut, Steroidakne, Rosacea-artige (periorale) Dermatitis | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Bei großflächiger Anwendung von Flutivate Creme kann es durch den Hilfsstoff Cetomacrogol 1000 (Polyethylenglycol) zum akuten Nierenversagen kommen. | Häufigkeit nicht bekannt |

[±] Bei der Behandlung mit Corticosteroiden wurde von opportunistischen Sekundärinfektionen berichtet, insbesondere bei der Anwendung unter Okklusivbedingungen oder in intertriginösen Bereichen.

[#] Bei Zeichen einer Überempfindlichkeit sollte die Anwendung sofort abgebrochen werden.

^{*} Eine längere oder großflächige Anwendung von Corticosteroiden kann ausreichen, um eine systemische Resorption und somit eine Suppression der Nebennierenrindenfunktion zu verursachen. Dieser Effekt ist bei Kleinkindern und Kindern und unter Okklusivverbänden wahrscheinlicher. Bei Kleinkindern können Windeln wie luftdicht abschließende Verbände wirken (siehe Abschnitt 4.4).

^{**} Eine längere oder intensive Behandlung mit wirksamen Corticosteroiden kann zu einer Dilatation der oberflächlichen Blutgefäße führen.

In-vitro-Studien belegen eine hohe Affinität und agonistische Aktivität von Fluticasonpropionat am humanen Glucocorticoidrezeptor.

Fluticasonpropionat zeigt keine unerwarteten hormonalen Effekte und keine ausgeprägten Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, das kardiovaskuläre oder das respiratorische System.

Wirksamkeit von Flutivate Creme

Fluticasonpropionat Creme zeigt eine höhere Wirksamkeit als Hydrocortisonbutyrat und eine vergleichbare zu Betamethasonvalerat-Zubereitungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer Applikation konnte bei Menschen kein Fluticasonpropionat im Plasma detektiert werden.

Folgende Untersuchungen und Ergebnisse (für parenteral und oral appliziertes Fluticasonpropionat) liegen vor:

Pharmakokinetische Daten, die an Ratten und Hunden gewonnen wurden, deuten auf einen ausgesprochen raschen Abbau und eine schnelle Elimination hin.

Studien mit radioaktiv markierter Substanz zur Verteilung haben gezeigt, dass nur geringe Mengen oral verabreichten Fluticasonpropionats die systemische Zirkulation erreichen und dass sämtliche systemische Radioaktivität schnell über Galle und Faeces ausgeschieden wird.

Fluticasonpropionat bindet nicht an Melanin und persistiert in keinem Gewebe. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die Hydrolyse der S-Fluoromethylthiocarbonsäuregruppe, die zur entsprechenden Steroidcarbonsäure führt. Deren glucocorticoide bzw. antiinflammatorische Aktivität ist sehr gering.

Die Ausscheidung von radioaktiv markierter Substanz ist unabhängig von der Art der Anwendung.

Die Exkretion erfolgt vorwiegend mit den Faeces und ist im Wesentlichen nach 48 Stunden abgeschlossen.

Auch beim Menschen wird Fluticasonpropionat weitestgehend metabolisiert und schnell eliminiert.

Bioverfügbarkeit

Auch nach mehrfacher topischer Applikation von Flutivate Creme werden keine messbaren Plasmaspiegel bei Probanden erreicht, so dass von einer sehr geringen Bioverfügbarkeit ausgegangen werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fluticasonpropionat Creme wurde sowohl auf intakter als auch auf vorgeschädigter Haut gut vertragen. Es ergaben sich keine Hinweise auf Hautreizungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Die beobachteten lokalen Hautveränderungen entsprechen denjenigen, die nach der Anwendung von Corticoiden zu erwarten waren.

Bei Verabreichung von Fluticasonpropionat auf anderen Wegen werden hohe systemische Konzentrationen erreicht. Derartige Untersuchungen können als stellvertretend für eine starke lokale Überdosierung angesehen werden. Die einzigen hierbei auftretenden Effekte waren diejenigen, die für Glucocorticoide als typisch gelten. Es wurden keine neuartigen Effekte beobachtet. Die Effekte waren entweder eine direkte Konsequenz der Steroidaktivität oder eine Folge einer solchen Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Es wurden tierexperimentelle Studien zur Aktivität von Fluticasonpropionat bezüglich der Embryonalentwicklung von Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei subkutaner Gabe von Fluticasonpropionat bei trächtigen Mäusen zeigten sich die für diese Substanzklasse typischen Ergebnisse: Eine Reduktion der maternalen Körpergewichtszunahme und die erwartete Induktion von Gaumenspalten bei einigen Föten wurde bei einer maternal-toxischen Dosierung von 150 µg/kg Körpergewicht (KG) beobachtet. Bei Ratten führten hohe Dosen von 100 µg/kg KG zu maternal-toxischen Effekten, wie einem reduzierten Körpergewicht und einer embryonalen Wachstumsretardierung, die sich durch verlangsamte Ossifikation und in geringer Inzidenz auftretende Nabelbrüche zeigten. Studien an Kaninchen demonstrierten die besondere Empfindlichkeit dieser Spezies bezüglich dieser Klasse von Verbindungen. Dosierungen von 30 und mehr µg/kg KG führten zu einem Ende der Schwangerschaft und Dosierungen von 0,57 und 4,0 µg/kg KG führten zu einer fötalen Gewichtsreduktion und Gaumenspalten bei der höheren Dosierung. Orale Dosen hingegen von bis zu 300 µg/kg KG führten weder zu maternal-toxischen noch zu embryo-toxischen Effekten. Bei Fertilitätsstudien an Ratten ergaben sich für Fluticasonpropionat bei Dosierungen von bis zu 50 µg/kg KG Effekte bezüglich des maternalen Körpergewichts sowie dosisabhängige Effekte bezüglich des Wachstums in der F0- und F1-Generation.

Fertilität oder Paarungsrate wurden nicht beeinflusst. Fluticasonpropionat hatte in Dosierungen von bis zu 50 µg/kg KG keinen erkennbaren Einfluss auf die perinatale oder postnatale Entwicklung von Ratten.

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonpropionat nach intranasaler Applikation in die Muttermilch übergeht. Kleine Mengen systemisch applizierten Glucocorticoids gehen in die Muttermilch über. Derzeit liegen keine Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen vor.

Mutagenität

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

Kanzerogenität

In Langzeituntersuchungen zum tumor erzeugenden Potenzial an Maus (oral und dermal) und Ratte (inhalativ) wurden keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potenzial gefunden.

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Glucocorticoide spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Protein-, Kohlenhydrat-, Lipid- und Aminosäurestoffwechsels. Dies führt zur einer Reihe charakteristischer Änderungen bei Glucocorticoid-Überdosierungen, die entweder eine direkte Wirkung des Steroids oder eine wahrscheinliche Folge einer solchen Wirkung darstellen.

Eine hohe systemische Exposition kann entweder zu einer reduzierten Gewichtszunahme oder zu einem Gewichtsverlust führen, der mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands inklusive Haarverlust und verringerter Nahrungsmittelaufnahme einhergeht. Bei hoher Dosierung entwickelt sich bei Hunden ein klassisches Cushing-ähnliches Erscheinungsbild. Dieses Syndrom entwickelt sich bei Ratten nicht. In beiden Spezies können sich Polyurie und Polydipsie entwickeln. Außerdem steigt die Empfindlichkeit für Infektionen. Hämatologische Untersuchungen ergeben eine Anzahl von Änderungen der Erythrozytenwerte und eine charakteristische Leukopenie, die aus einer Lymphopenie entsteht. Die Lymphopenie geht oft einher mit einer Neutrophilie. Eine Beeinflussung der Thrombozyten wird ebenfalls beobachtet. Die Änderungen in der klinischen Chemie geben den Einfluss der Glucocorticoide auf deren metabolische Aktivität wieder. Die Aktivität der glycolytischen Enzyme, des Harnstoffzyklus und der für die Metabolisierung von Aminosäuren in der Leber zuständigen Enzyme ist erhöht. Erhöhte Cholesterolspiegel gehen einher mit einer Mobilisierung und Metabolisierung von Lipiden. Nur sehr geringe Änderungen lassen sich bei der Urinanalyse feststellen. Bei Tieren mit Polydipsie und Polyurie ist das spezifische Harngewicht nicht wie erwartet niedriger und die Harnstoffproduktion kann zu einer erhöhten Exkretion von Stickstoff führen. Bei Überdosierung können Corticosteroide zu einer Suppression der HPA-Achse führen, deren Ergebnis eine Reduktion von Cortisol bei Hunden und von Corticosteron bei Ratten ist. Makroskopische Organveränderungen zeigen sich in einer Reduktion des Thymus und des Gewichts der Nebennieren, einer Erhöhung des Lebergewichts und einer Verringerung des Lymphgewebes. Die anhaltende Abnahme

von ACTH führt zu einer Reduktion der Größe der Zona fasciculata und der Zona reticularis der Nebennieren und an der Leber zeigt sich die charakteristische hepatozelluläre Vakuolation.

Die Nebenwirkungen der Corticosteroide sind daher als eine Erweiterung ihrer umfassenden pharmakologischen und physiologischen Wirkungen anzusehen.

Obwohl nicht alle der o.g. Parameter in den Studien zur juvenilen Toxizität gemessen wurden, konnten Änderungen im Körpergewicht und Thymusgewicht beobachtet werden, die als typische Glucocorticoid-Effekte zu bezeichnen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1,1'-Methylenbis[3-(3-hydroxymethyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)harnstoff], dickflüssiges Paraffin, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), Cetomacrogol 1000, Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innenlackierte Aluminium-Tuben mit Polypropylenschraubverschluss

Tuben mit:

30 g Creme
50 g Creme
100 g Creme

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.

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

Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
Industriestraße 32–36
23843 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 30167.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
29.10.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
04.02.2002

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 18979

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt