

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Syntaris

Wirkstoff: Flunisolid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Syntaris enthält 0,25 mg Flunisolid, eine Einzeldosis (= 1 Sprühstoß) entspricht 25 µg Flunisolid.

1 ml Syntaris enthält 50 mg Propylenglycol, 0,70 mg Benzalkoniumchlorid-Lösung (50 %) sowie 0,10 mg Butylhydroxytoluol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Klarer Nasenspray, Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergische Rhinitiden, ganzjährige und saisonale (Heuschnupfen).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

*Dosierung*Erwachsene

2 Einzeldosen (= 2 Sprühstöße) pro Nasenloch 2mal täglich (entsprechend einer Tagesdosis von 200 µg Flunisolid). Bei starken Beschwerden oder einer Exazerbation 2 Einzeldosen pro Nasenloch 3mal täglich (300 µg).

Kinder ab 5 Jahren

1 Einzeldosis (= 1 Sprühstoß) pro Nasenloch 3mal täglich (150 µg).

Die maximale Tagesdosis sollte bei Erwachsenen nicht über 6 und bei Kindern nicht über 3 Einzeldosen pro Nasenloch liegen.

Höhere Dosen sind offenbar nicht wirksamer und sollten zur Vermeidung systemischer Effekte nicht angewendet werden. Für die Langzeittherapie sollte die niedrigste therapeutisch noch wirksame Dosis gewählt werden. Einige Patienten können mit nur einer Einzeldosis pro Nasenloch täglich ausreichend therapiert sein.

Art der Anwendung

Vor der ersten Ingebrauchnahme der Sprayflasche bei abgenommener Schutzkappe die Pumpe mehrmals betätigen, bis der erste Sprühstoß erfolgt. Danach und später vor jeder weiteren Anwendung wie folgt vorgehen: Die Nase sanft putzen. Kopf leicht vorbeugen. Ein Nasenloch mit dem Finger schließen. Einatmen und gleichzeitig mit dem Daumen fest gegen den Flaschenboden drücken. Dadurch wird exakt eine Einzeldosis freigesetzt. Durch den Mund ausatmen. Den gleichen Vorgang am anderen Nasenloch wiederholen. Schutzkappe wieder fest aufsetzen. Um ein korrektes Funktionieren der Pumpe zu gewährleisten, sollte die Pumpenspitze 1 bis 2mal pro Woche auf folgende Weise gereinigt werden: Flasche waagrecht halten. Die Pumpenspitze mit warmem Wasser abspülen und gleichzeitig

mit den Fingern oder einem weichen Tuch ca. 15 Sekunden lang abreiben. Dann die Pumpenspitze mit einem weichen Tuch abtrocknen. Zuletzt die Schutzkappe fest aufsetzen. Auf keinen Fall die Pumpenspitze mit einem spitzen Gegenstand reinigen oder die Pumpe auseinandernehmen.

Dauer der Anwendung

Syntaris soll nur so lange wie nötig angewendet werden, d.h. bis zur Beschwerdefreiheit bzw. so lange, bis der Patient den allergieauslösenden Stoffen nicht mehr ausgesetzt ist (Ende der Exposition). Ist bei konsequenter Anwendung innerhalb von 3 Wochen keine symptomatische Besserung eingetreten empfiehlt es sich, die Therapie mit Syntaris zu beenden. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist eine ausschleichende Dosierung zur Beendigung der Therapie nicht notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Syntaris soll nicht angewendet werden bei unbehandelten viralen, mykotischen oder bakteriellen Infektionen der Nasenschleimhaut sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Kinder unter 5 Jahren sollen nicht mit Syntaris behandelt werden, da noch nicht genügend Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nasal anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stresssituationen) nicht mehr ausreichend steigbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen (z.B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.

Das in Syntaris enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann insbesondere bei längerer Anwendung eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – soweit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsmittel verwendet werden.

Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsmittel zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen. Benzalkoniumchlorid kann Hautreizungen und Bronchospasmen hervorrufen. Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Kinder

Es wurden Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Glukokortikoide in der empfohlenen Dosierung erhielten. Es wird empfohlen, das

Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit nasal anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis des nasal anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome aufrechterhalten werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von Syntaris mit hoch dosierten inhalativen oder mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden kann es, insbesondere bei empfindlichen Patienten, zu einer Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion und/oder zum Auftreten eines Cushing-Syndroms kommen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Im Übrigen sind bisher keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft soll nicht mit Syntaris behandelt werden. Nach den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten sowie in der Stillzeit sollte Syntaris nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden.

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

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.)

Nasal anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Sehr häufig können Nachgeschmack und ein leichtes, vorübergehendes Brennen der Nasenschleimhaut auftreten. Häufig wurden Reizung der Nasenschleimhaut, Nasenbluten, verstopfte Nase oder Reizung der Rachenschleimhaut beobachtet. Gelegentlich wurden Änderungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (sehr selten ein bleibender Verlust), Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Kopfschmerzen berichtet. Sehr selten wurde über eine Perforation des Nasenseptums berichtet. In schwerwiegenden Fällen können die Nebenwirkungen den Abbruch der Behandlung erfordern. Während der Behandlung mit Syntaris können neue Infektionen auftreten oder Anzeichen einer bestehenden Infektion maskiert werden. In solchen Fällen kann eine entsprechende antiinfektiöse Behandlung oder

das Absetzen von Syntaris notwendig werden.

Auf die bekannten lokalen Nebenwirkungen der Glukokortikoide (z.B. Wundheilungsstörungen, Rückbildung der Nasenschleimhaut) ist insbesondere bei längerer Anwendung zu achten.

Bei Umstellung von einer oralen oder parenteralen Glukokortikoidtherapie auf Syntaris können Begleiterkrankungen außerhalb des Nasenbereiches wie z.B. allergische Bindehautentzündung und allergische Hauterscheinungen wieder auftreten, die unter der oralen bzw. parenteralen Glukokortikoidbehandlung unterdrückt waren. Diese bedürfen gegebenenfalls einer zusätzlichen Behandlung.

Bei lang dauernder Anwendung von Glukokortikoiden können seltene systemische Nebenwirkungen wie Osteoporose, Glaukom und Katarakt auftreten.

4.9 Überdosierung

Bei einmaligem, missbräuchlichem Abschlucken einer größeren Menge des Kortikoid-Präparates kann es zu einer Retention von Wasser und NaCl, eventuell Blutdruckanstieg, akutem Herzversagen, unter Umständen mit Lungenödem, kommen.

Die Antidot-Maßnahmen haben symptomatisch zu erfolgen.

Bei kurzfristiger exzessiver Überdosierung, vor allem aber bei langfristiger Überdosierung, kann die Funktion der Nebennierenrinde beeinträchtigt werden. Eine spezielle Behandlung ist nicht erforderlich. Nach kurzfristiger Überdosierung sollte die Therapie mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Nach langfristiger Überdosierung sollte die Dosis langsam reduziert und dann mit der empfohlenen Dosis weiterbehandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Rhinologika zur topischen Anwendung, Kortikosteroide

ATC-Code: R01AD04

Flunisolid ist ein C-6-fluoriertes synthetisches Glukokortikoid. Es ist stark antiinflammatorisch, antiobstruktiv und antiallergisch wirksam. Klinisch machen sich diese Effekte durch ein Nachlassen der Krankheitssymptome wie behinderte Nasenatmung, Nasenlaufen, Niesen und Juckreiz sowie später durch Nachlassen der Entzündung und der nasalen Hyperreagibilität bemerkbar.

Im klassischen Tierversuch erwies sich Flunisolid als einige 100mal stärker antiinflammatorisch wirksam als Cortisol. Die antiobstruktive Wirkung führte zu einer hochsignifikanten Zunahme des nasalen Strömungsflusses, gemessen mittels der anterioren Rhinomanometrie. Die antiallergische Wirkung ließ sich in der Nasenschleimhaut anhand des Rückgangs der zellulären Infiltrate, der Abnahme der IgE-Konzentration sowie der Hemmung der Histamin- und Kininfreisetzung in der Frühphase der allergischen Reaktion nachweisen. Als spezifischer Wirkmechanismus wird die proteinvermittelte Hemmung der Leukotrien- und Prostaglandinsynthese angesehen, wo-

durch hauptsächlich die Spätphase der allergischen Reaktion bekämpft wird.

Die klinische Wirkung des Präparates ist bei topischer Anwendung in den empfohlenen Dosen auf direkte lokale Effekte und nicht auf indirekte Effekte nach systemischer Absorption zurückzuführen.

Als weiterer pharmakodynamischer Parameter wurde das Ausmaß der Reduktion der eosinophilen Granulozyten nach bronchialer Inhalation und oraler oder intravenöser Applikation von Flunisolid untersucht. Die Induktion einer Eosinopenie durch Flunisolid war 7 Stunden nach Gabe geringer als 4 Stunden nach Applikation, was auf eine relativ kurze Dauer der systemischen Aktivität von Flunisolid hindeutet. Die Wirksamkeit von Flunisolid nach oraler Gabe betrug ca. 1/6 derjenigen nach intravenöser Gabe.

Der Einfluss von intranasal appliziertem Flunisolid auf die Funktion der Nebennierenrinde wurde sowohl bei alleiniger Gabe von Flunisolid als auch in Kombination mit anderen Glukokortikoiden untersucht. Bei bis zu eineinhalbjähriger intranasaler Anwendung von Flunisolid in den empfohlenen Dosen wurden keine Auswirkungen auf den Plasmacortisolspiegel festgestellt.

In Untersuchungen erhielten 2 Probanden das ca. 7fache der maximal empfohlenen Tagesdosis (2200 µg pro Tag, entsprechend 88 Sprühstößen) von Syntaris für 4 Tage, 2 Probanden erhielten das etwa 3fache der empfohlenen Tagesdosis (800 µg pro Tag, entsprechend 32 Sprühstößen) für 4 Tage, und 6 Probanden applizierten mehr als das 2fache der maximal empfohlenen Tagesdosis über 10 Tage (700 µg pro Tag, entsprechend 28 Sprühstößen). Ein Proband, der 2200 µg täglich erhielt, hatte Plasmacortisolspiegel unterhalb des Normbereichs. Ein Proband, der 800 µg täglich bekam, und 2 Probanden, die 700 µg täglich erhielten, hatten Plasmacortisolspiegel im unteren Normbereich.

Bei einer Asthma-Therapie mit niedrig dosierten inhalativen Glukokortikoiden wurden die Plasmacortisolspiegel durch die gleichzeitige Anwendung von intranasalem Flunisolid nicht verändert.

Bei Anwendung exzessiver Flunisolid-Dosen oder bei Kombination von Flunisolid mit hoch dosierten inhalativen oder mit systemischen Glukokortikoiden ist, insbesondere bei empfindlichen Patienten, eine Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion und/oder das Auftreten eines Cushing-Syndroms möglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Therapeutisch wird Flunisolid mikrofein mechanisch zerstäubt intranasal gegeben. Da jedoch der Wirkstoff eventuell geschluckt wird, sind auch Absorption, Metabolismus und Exkretion von oral appliziertem Flunisolid untersucht worden. Die Ergebnisse nach Applikation oraler Dosen wurden verglichen mit den Ergebnissen nach Applikation intravenöser Dosen, da Wirkstoff, der durch Schleimhäute ins Blut gelangt, ebenso metabolisiert wird wie intravenös gegebener.

Beim Menschen wird eine orale Lösung von Flunisolid schnell und vollständig absorbiert. Plasmaspitzenpiegel treten nach etwa 30 Minuten auf. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt annähernd 1,8 bis 1,9 Stunden.

Nach intranasaler Gabe werden die Plasmaspitzenpiegel rasch innerhalb von 10 bis 30 Minuten erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7 bis 1,8 Stunden. Vier Stunden nach Applikation ist Flunisolid bei den meisten Probanden nicht mehr nachweisbar.

Nach intravenöser Gabe nehmen die Plasmaspiegel biexponentiell ab. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1,7 Stunden. Die Plasmaspiegel nach oraler, intranasaler und intravenöser Gabe sind in ihrem Verlauf vergleichbar.

Die Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten von Flunisolid (6ß-Hydroxy-Metabolit) wurden ebenfalls bestimmt. Schon kurz nach oraler bzw. intravenöser Gabe liegen die Plasmaspiegel dieses Metaboliten um ein Mehrfaches über denen von Flunisolid. Der Plasmaspitzenpiegel wird nach 30 bis 60 Minuten erreicht, die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 3,9 bis 4,6 Stunden. Mit einer Kumulation des Wirkstoffes bzw. seines Hauptmetaboliten ist somit nicht zu rechnen.

Beim Menschen werden Flunisolid und seine Metaboliten unabhängig von der Art der Applikation in etwa gleichen Teilen über den Urin und die Fäzes ausgeschieden. Nach oraler bzw. intravenöser Gabe findet man Flunisolid im Urin zu 2,7 % als unveränderten Wirkstoff und zu 7,9 % als Konjugat wieder; 72 % werden als 6ß-Hydroxy-Flunisolid ausgeschieden, davon 66,8 % in unveränderter Form und 3,6 % als Konjugat. 6ß-Hydroxy-Flunisolid besitzt nur etwa 1 % der Flunisolid-Wirkung. Die Konjugate von Flunisolid und 6ß-Hydroxy-Flunisolid gelten als biologisch unwirksam. Innerhalb von 24 Stunden sind 95 % einer Dosis im Urin ausgeschieden.

Das Verteilungsvolumen von Flunisolid beträgt $1,8 \pm 0,09$ l/kg KG und die Clearance $0,96 \pm 0,04$ l/min. Flunisolid wird an Albumin gebunden, nicht jedoch an das Kortikosteroid-bindende Globulin.

Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang Flunisolid in die Muttermilch übertritt. Von anderen Glukokortikoiden liegen Erkenntnisse bei systemischer Anwendung vor, dass sie in geringen Mengen, denen keine für den Säugling schädigende Wirkung zugeschrieben wird, in die Muttermilch übergehen (ca. 1 % der maternalen Dosis). Bei topisch wirkenden Glukokortikoiden wie Flunisolid dürfte der Anteil der Substanz, der in die Muttermilch übertritt, auf Grund des hohen First-Pass-Metabolismus noch geringer sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von Flunisolid wurden anhand von Standardmodellen untersucht.

Akute Toxizität

Einmalige intravenöse Verabreichungen von 4 mg/kg KG Flunisolid wurden von Mäusen, Ratten und Hunden gut vertragen. Alle Tiere überlebten den anschließenden 3wöchigen Beobachtungszeitraum. Die für den Menschen empfohlene Dosierung beträgt 0,003 mg bis 0,005 mg/kg KG. Für Mäuse beträgt die LD₅₀ intravenös mehr

als 76 mg/kg KG, oral mehr als 500 mg/kg KG und subkutan mehr als 290 mg/kg KG.

Subchronische und chronische Toxizität

Bei Mäusen bewirkten intravenöse Applikationen von max. 0,5 mg/kg KG und orale Gaben von max. 5 mg/kg KG Flunisolid über 2 Wochen keine negativen Reaktionen, während Hunde auf die gleichen Dosen mit den für Glukokortikoide typischen Veränderungen reagierten. Bei oraler Gabe von 0,004 mg bis 25 mg/kg KG Flunisolid über 4 Wochen starben alle Mäuse, welche die höchste Dosierung erhalten hatten. Hunde, die 4 bis 5 Wochen lang 0,01 mg bis 0,05 mg/kg KG Flunisolid intranasal erhielten, wiesen keine mikroskopisch erkennbaren Veränderungen der Nasenschleimhaut auf.

Bei 1jähriger intranasaler Applikation bewirkte Flunisolid eine Abnahme der nasalen Mastzellen sowie eine Vakuolisierung des Nasenmuschelepithels und Muskelatrophie. Gleichzeitig wurden Eosinopenie, Leukozytose, Hypertrophie und Vakuolisierung der Leberzellen, Nebennierenrindenatrophie und Atrophie des lymphatischen Gewebes beobachtet.

Eine 0,025%ige Flunisolid-Lösung rief bei Kaninchen keine anderen Hautveränderungen hervor als das Lösungsmittel allein.

Embryotoxizität und Fertilitätsbeeinflussung

Die teratogene Wirkung von Flunisolid wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Tagesdosen von 0,04 mg/kg KG und 0,2 mg/kg KG wirkten sowohl bei den Ratten als auch bei den Kaninchen fetotoxisch und teratogen. Eine Tagesdosis von 0,008 mg/kg KG wirkte bei den Ratten noch fetotoxisch, nicht aber teratogen, während dieselbe Tagesdosis bei den Kaninchen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe hervorrief. Bei einer Tagesdosis von 0,0016 mg/kg KG waren auch die Ergebnisse bei den Ratten mit denen bei der Kontrollgruppe vergleichbar. Die durch Flunisolid hervorgerufenen teratogenen Veränderungen entsprachen denen, die für Glukokortikoide typisch sind. Untersuchungen zur Fertilitätsbeeinflussung an Ratten ergaben bei Tagesdosen von 0,008 mg/kg KG und 0,04 mg/kg KG keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Bei Tagesdosen von 0,2 mg/kg KG war die Fertilität beeinträchtigt.

Karzinogenität

Die Karzinogenität von Flunisolid wurde an Mäusen und Ratten untersucht. Über 22 Monate wurde Mäusen Flunisolid in Tagesdosen von bis zu 0,5 mg/kg KG oral verabreicht. Dabei erwies sich Flunisolid als nicht karzinogen. Über 24 Monate in Tagesdosen von bis zu 0,001 mg/kg KG oral an Ratten verabreicht, war Flunisolid ebenfalls nicht karzinogen. Bei Tagesdosen von 0,0025 mg/kg KG hingegen war ein leichter Anstieg der Anzahl der Mammakarzinome zu beobachten. Dies wurde auch für andere Glukokortikoide berichtet.

Mutagenität

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen mit Flunisolid negativ.

Benzalkoniumchlorid

Die präklinischen Daten zeigen sowohl in vitro als auch in vivo, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen toxischen Effekt auf die Zilien bis hin zum irreversiblen Stillstand ausübt. Des Weiteren wurden histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut induziert.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 400
Propylenglycol
Polysorbat 20
Sorbitol
Benzalkoniumchlorid
Butylhydroxytoluol
Natriumedetat
Citronensäure
Natriumcitrat
Salzsäure
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate
nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen zu
20 ml Nasenspray, Lösung N 1
2 x 20 ml Nasenspray, Lösung N 2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/ 64186-0
Fax: 089/ 64186-130

8. Zulassungsnummer

245.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

02.04.1979/29.04.2004

10. Stand der Information

September 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin