

---

## Läkemedelsvärdering

# Utförlig granskning av flutikasonfuroat (Avamys) – nasal steroid vid allergisk rinit

## Sammanfattning/Värdering

Flutikasonfuroat har i jämförelse med placebo visat sig lindra näs- och ögonsymtom vid studier på såväl barn som vuxna med säsongsbunden och perenn allergisk rinit. De egenskaperna delas med andra nasala steroider. För närvarande finns inga publicerade studier där effekterna av flutikasonfuroat jämförts med effekterna av annan nasal steroid.

In vitro har flutikasonfuroat uppvisat högre receptoraffinitet än övriga i Sverige godkända nasala steroider, men den kliniska signifikansen av det är oklar. Tillskottet av en ny typ av sprayflaska leder till fler valmöjligheter för patienterna, men det saknas dokumentation för att avgöra vilken typ av sprayflaska som är bäst.

## Bakgrund

Allergisk rinit är ett inflammatoriskt tillstånd i nässlemhinnan. Ögonsymtom är också vanliga i samband med allergisk rinit. Prevalensen av allergisk rinit varierar i olika studier, men uppskattas till cirka 20 procent i den vuxna befolkningen i Sverige [1]. En av hörnstenarna i behandlingen utgörs av nasal steroid [1], som också har effekt på ögonsymtom [2]. I Sverige finns för närvarande sex godkända steroidsubstanser för nasalt bruk: beklometason, budesonid, flutikasonpropionat, flutikasonfuroat, mometason samt triamcinolon [3]. För närvarande rekommenderas Rhinocort Aqua (budesonid) på indikationen allergisk rinit i Kloka Listan. Motiveringen är bland annat lång erfarenhet av budesonid. I tillgänglig dokumentation har inga kliniskt relevanta skillnader avseende effekt och säkerhet noterats [4].

Avamys är en ny nasal steroid som har blivit tillgänglig på den svenska marknaden under första halvåret 2008. Den aktuella utvärderingen baseras på data som publicerats i referentgranskade tidskrifter sökbara via PubMed till och med 19 augusti, 2008. Läkemedelsförmånsnämnden (numera Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, TLV), behandlade ärendet under våren 2008, men ansökan har dragits tillbaka av GSK [5].

## Farmakologiska data

Flutikasonfuroat (GW685698X, Avamys, Veramyst) är en syntetisk, lipofil, trifluorinerad glukokortikoid receptor agonist som innehåller en 17-alfa-furoat ester [6]. Strukturen liknar flutikasonpropionat, som istället innehåller en 17-alfa-propionat ester. De båda molekylerna uppges vara aktiva i sin helhet, utan deesterifiering, och de har inga gemensamma metaboliter.

Flutikasonfuroat metaboliseras i levern av cytokrom P-450 isoenzymet CYP3A4 till en 17-beta-karboxylsyra metabolit (GW694301X, M10) som in vitro har uppvisat cirka 10 000 gånger lägre potens som glukokortikoidreceptoragonist än flutikasonfuroat. [6].

I en studie på friska försökspersoner bestämdes den absoluta biotillgängligheten för nasalt administrerat flutikasonfuroat (en dos på 880 mikrog användes för att komma över detektionsgränsen i analysen) till 0,50 procent [7]. Den låga biotillgängligheten tillskrevs låg vattenlöslighet, begränsad kontaktid med nässlemhinnan och höggradig första-passage metabolism av den svalda delen av dosen. Biotillgängligheten för flutikasonpropionat och mometasonfuroat har tidigare rapporterats vara i samma storleksordning [8].

Då en del av den sprayade dosen sväljs ned, kan även oral absorption och peroral biotillgänglighet vara av intresse. Oral absorption av flutikasonfuroat har uppskattats till cirka 30 procent och peroral biotillgänglighet har uppskattats till cirka 1,6 procent [9].

Efter intravenös infusion av 250 mikrog flutikasonfuroat var distributionsvolymen vid steady-state betydligt större än totala kroppsvattnet [7,9], vilket kan återspegla stort vävnadsupptag. Total plasmaclearance var hög, i genomsnitt 58-59 L/tim [7,9]. Läkemedlet utsöndras till minst 90 procent i faeces [9]. Den terminala halveringstiden efter intravenös administrering har uppskattats till 15,3 timmar [9].

I in vitro studier har substansen uppvisat en hög receptoraffinitet; med en relativ receptoraffinitet (RRA) på 2989 (RRA för dexametason = 100) [10], jämfört med 2244 för mometasonfuroat, 1775 för flutikasonpropionat och 855 för budesonid [6]. Den högre receptoraffiniteten har föreslagits bero på, att 17-alfa furoat-estern fyller ut den lipofila 17-alfa fickan på receptorn bättre [11]. Selektiviteten för glukokortikoid-medierad NF-kappaB- hämning jämfört med hämning av steroidhormonaktivitet på andra steroidhormon-receptorer har visats vara 30-330 000. Detta är en något högre selektivitet än för flutikasonpropionat [12].

Läkemedlet tillhandahålls i en nyutvecklade sprayflaskmodell, som tidigare inte funnits på marknaden [13]. Flaskan skiljer sig från tidigare sprayflaskmodeller framförallt genom att utlösningmekanismen för sprayen sitter på sidan av flaskan, istället för vid basen av det munstycke som förs in i näsan. Näspipen är också jämförelsevis kort [13].

## Klinisk prövning

I en ”dose-ranging” studie på 641 patienter med säsongsbunden allergisk rinit [14] randomiserades patienterna till placebo (n=128), flutikasonfuroat 55 mikrog (n=127), 110 mikrog (n=127), 220 mikrog (n= 129) eller 440 mikrog (n= 130) en gång dagligen i två veckor. För de tre högsta doserna sågs signifikanta skillnader jämfört med placebo avseende nasala symtom (daglig rTNSS, iTNSS före morgondos, se förklaring under tabell 1) samt ögonsymtom (daglig rTOSS och iTOSS före morgondos, se förklaring under tabell 1).

Avseende de nasala symtomen gav även den lägsta dosen flutikasonfuroat (en sprayning av Avamys per näsborre) signifikant effekt jämfört med placebo, men effekten ter sig numeriskt större i den grupp som fick 440 mikrog. Förekomsten av oönskade händelser samt resultat av laboratorieprover och 24-timmars urinkortisol var likartade, men incidensen av näsblödning var högre ju högre dos som användes av flutikasonfuroat. På basen av dessa resultat valdes en dos på 110 mikrog (två sprayningar per näsborre dagligen) för fas III-utveckling, då den gav det bästa risk-nytta förhållandet.

I en nordamerikansk, randomiserad, dubbelblind studie med parallella grupper inkluderades patienter, som var minst 12 år gamla, och hade säsongsbunden allergisk rinit med måttliga till svåra symtom [15]. 299 patienter randomiserades till flutikasonfuroat 110 mikrogram dagligen (n=151) eller placebo (n=148) i två veckor under allergensäsongen. Primärt effektmått var medelförändring från baslinje av dagliga reflective nasal symptom score (rTNSS, se förklaring under tabell 1) under hela perioden. Det fanns bibehållen effekt 24 timmar efter senaste dos vid sprayning en gång per dag. 73 procent av patienterna i flutikasonfuroatgruppen och 52 procent av patienterna i placebogruppen angav att de förbättrats av behandlingen. Av patienterna fullföljde 96 procent studien, och skälen till studieavbrott var likartade i de båda grupperna.

I en annan randomiserad, dubbelblind europeisk multicenterstudie med parallella grupper inkluderades patienter, som var minst 12 år gamla och hade säsongsbunden allergisk rinit med kliniska symtom [16]. Patienterna behandlades en gång dagligen med 110 mikrog flutikasonfuroat (n = 141) eller placebo (n=144). Även i denna studie var det primära effektmåttet medelförändring från baslinje av dagliga rTNSS under hela perioden. Signifikanta skillnader sågs avseende såväl primärt som sekundära effektmått (Tabell 1).

I en två veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie behandlades 554 barn mellan 2 och 11 års ålder med säsongsbunden allergisk rinit med flutikasonfuroat 110 mikrog dagligen (n=184), 55 mikrog dagligen (n=184) eller placebo (n=186)[17]. Primära effektanalyser utfördes på patienter i åldersgruppen 6-11 år (n= 146, 152 respektive 150; se tabell 1). Det primära effektmåttet utgjordes av medelförändring av dagliga rTNSS under hela perioden.

Flutikasonfuroat nässpray har också prövats på ungdomar och vuxna med perenn allergisk rinit. I en global studie behandlades patienter i sex veckor med flutikasonfuroat 110 mikrog dagligen (n=151) eller placebo (n=151)[18]. Även här sågs signifikanta effekter jämfört med placebo (tabell 1). Primärt effektmått var medelförändring från baslinje av dagliga rTNSS under hela perioden.

I en nordamerikansk studie [19] behandlades patienter som hade perenn allergisk rinit och som var minst 12 år gamla i fyra veckor med 110 mikrog flutikasonfuroat (n=149) eller placebo (n=153). Det primära effektmåttet var medelförändring från baslinje av dagliga rTNSS under hela perioden. Även i denna studie noterades signifikant effekt (tabell 1). Effekten inträdde efter 4 dagar.

Patienter mellan 2 och 11 års ålder med aktuella symtom och anamnes på perenn allergisk rinit sedan minst sex månader tillbaka rekryterades till en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie [20]. De behandlades med flutikasonfuroat 110 mikrog dagligen (n=185), flutikasonfuroat 55 mikrog dagligen (n=185) eller placebo (n=188) i 12 veckor. Primärt effektmått var genomsnittlig förändring från baslinjen av daglig rTNSS under de fyra första behandlingsveckorna för patienter 6-11 år (140, 144 respektive 147 patienter; tabell 1), och således inte över hela studieperioden som i övriga studier. Patienter som var yngre än 6 år gamla ingick således inte i utvärderingen av det primära effektmåttet. Den grupp som fick flutikason 55 mikrog per dag förbättrades signifikant jämfört med placebogruppen, medan effekten hos den grupp som fick 110 mikrog inte blev statistiskt signifikant jämfört med placebo.

En ännu ej publicerad studie på 14 dagar med 446 patienter med säsongsbunden allergisk rinit skall ha visat att flutikasonfuroat 110 mikrog en gång dagligen inte var sämre än (non-inferior to) flutikason propionat 100 mikrog två gånger dagligen avseende lindring av nässymtom [21].

I en randomiserad, dubbelblind crossover-studie med 127 patienter med säsongsbunden och/eller perenn allergisk rinit jämfördes flutikasonfuroat och flutikasonpropionat nässpray med varandra [22] med avseende på ”sensoriska egenskaper” (sensory attributes). Patienterna fick en engångsdos flutikasonfuroat (2 sprayningar per näsborre, totalt 110 mikrog) följt av flutikasonpropionat (2 sprayningar per näsborre, totalt 200 mikrog) efter 10 minuters washout, eller tvärtom (1:1 randomisering). Efter varje behandling fick patienterna skatta de sensoriska egenskaperna hos sprayen omedelbart samt efter två minuter, med hjälp av frågeformulär som använde Likert skalor från 0-6 med skattning av lukt, smak, eftersmak, dropp ned i halsen, behov att nysa, och så vidare. I ytterligare ett frågeformulär fick patienterna besvara vilken produkt de föredrog. Frågeformulären var inte validerade. 60 procent av patienterna föredrog flutikasonfuroat medan 33 procent föredrog flutikasonpropionat ( $p = 0,003$ ). Signifikanta skillnader förelåg bland annat avseende lukt, smak och eftersmak av sprayen. I en tidigare, liknande jämförelse mellan flutikasonpropionat och luktfri mometasonfuroat nässpray föredrogs mometasonfuroat [23].

**Tabell1. Effekt i kliniska prövningar med flutikasonfuroat nässpray.**

Studie	Patientålder (år)	diagnos	Behandlingstid (veckor)	Genomsnittlig förändring av daglig rTNSS jämfört med baslinjen vs placebo	Genomsnittlig förändring av iTNSS morgondos före	Genomsnittlig förändring av daglig rTOSS jämfört med baslinjen	HRQOL förbättring flutikasonfuroatg rupp vs placebogrupp
<sup>15</sup> Kaiser et al 2007	≥ 12	SAR	2	-1,473 ***	-1,375 ***	-0,600 **	-0,606 ***
<sup>16</sup> Fokkens et al 2007.	≥ 12	SAR	2	-1,757 ***	-1,898 ***	-0,741 ***	-0,700 ***
<sup>17</sup> Meltzer et al 2008.	(2-)6-11	SAR	2	-0,616 * (110 µg) -0,161 ns (55 µg)	-0,668 * (110µg) -0,234 ns (55 µg)	-	-
<sup>18</sup> Vasar et al 2008	≥ 12	PAR	6	-1,256 ***	-1,459 ***	-0,506 **	-0,652 ***
<sup>19</sup> Nathan et al 2008.	≥ 12	PAR	4	-0,706 **	-0,705 **	ns	ns
<sup>20</sup> Máspero et al 2008.	(2-)6-11	PAR	12 (primärt effektmått 4v)	-0,452 ns (110 µg) -0,754 ** (55 µg)	-0,651** -0,751 **	-	-

PAR= perenn allergisk rinit, SAR = säsongsbunden allergisk rinit, ns = icke signifikant, \*P<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001

Symtomskattning: Patienterna skattade näs- respektive ögonsymtom på en kategoriskala med fyra steg 0-3, där 0 stod för inga symtom och 3 representerade svåra symtom.

rTNSS = reflective total nasal symptom score – summa av symtomscore för nästäppa, rinorré, näsklåda och nysningar senaste 12 timmarna (0-12)

daglig rTNSS = medelvärde av rTNSS för morgon och kväll

iTNSS = instantaneous total nasal symptoms - totala nässymtom score (i slutet av det 24 timmar långa doseringsintervallet)

rTOSS = reflective total ocular symptom score – summa av individuella ögonsymtom klåda, tårsekretion och röda ögon senaste 12 timmarna (0-9)

daglig rTOSS = medelvärde av rTOSS för morgon och kväll

HRQOL = hälsorelaterad livskvalitet (mätt med Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire) (0-6, minsta kliniskt väsentliga skillnad ca 0,5)

## Biverkningar

I produktresumén listas näsblödning (epistaxis) som mycket vanlig och nasal ulceration som vanlig biverkan [24]. I de kliniska prövningarna har adverse events (oönskade händelser) inträffat hos 17-51 procent av patienterna i flutikasonfuroatgruppen och 12-44 procent av patienterna i placebogrupper [15,16,18,19]. Biverkningar som beskrevs som vanligare i flutikasonfuroatgruppen än i placebogrupper var bland annat huvudvärk och näsblödning. Huvudvärk var vanligast förekommande (9-18 % i flutikasonfuroatgruppen jämfört med 6-19 % i placebogrupper) och näsblödning förekom hos 3-9 procent respektive < 1-6 procent. Vid undersökning av näsan sågs också en ökad förekomst av slemhinneblödning i den grupp som fått flutikasonfuroat jämfört med den grupp som fått placebo.

Säkerhet och tolerabilitet var den primära frågeställningen i en 12-månader lång, randomiserad, dubbel-blind studie med flutikasonfuroat 110 mikrog dagligen (n=605) respektive placebo (n=201)[25]. Patienter som var minst 12 år gamla och hade perenn allergisk rinit inkluderades i studien. 24 h urin kortisol mättes på 370 patienter i flutikasonfuroatgruppen och 201 patienter i placebogrupper, då övriga patienter i ITT-analysen ansågs ha faktorer i urinprovet som skulle kunna påverka tolkningen av resultatet av kortisolanalysen. Resultaten av urinkortisolmätningarna var jämförbara mellan grupperna [25]. Totalt rapporterades oönskade händelser hos 77 procent av patienterna i flutikasonfuroatgruppen och 71 procent av patienterna i placebogrupper [25]. Läkemedelsrelaterade oönskade händelser bedömdes ha inträffat hos 25 procent av patienterna i flutikasonfuroatgruppen och 17 procent av patienterna i placebogrupper. Den vanligaste läkemedelsrelaterade oönskade händelsen var näsblödning, vilket rapporterades ha inträffat hos 20 procent i flutikasonfuroatgruppen och 8 procent i placebogrupper. Totalt avbröt 6 procent av patienterna i den aktiva gruppen och 3 procent av patienterna i placebogrupper sin medverkan i studien på grund av oönskade händelser, av vilka den vanligaste i båda grupperna var näsblödning. De flesta som lämnade studien på grund av näsblödning gjorde det de första 12 veckorna. Vid undersökning av nässlemhinnan noterades också något högre frekvens näsblödning och sår i den grupp som fick aktiv behandling.

Påverkan på HPA-axeln studerades specifikt i en randomiserad, dubbelblind nordamerikansk studie [26]. Öppenvårdspatienter mellan 12 och 65 år gamla med perenn allergisk rinit sedan minst två år tillbaka rekryterades. Av 183 screenade patienter randomiserades 112 patienter till flutikasonfuroat 110 mikrog dagligen (n=48), placebo (n=51) eller prednisolon 10 mg dagligen (n=13). Studiens dubbelblinda behandlingsfas var sex veckor lång, men de patienter som randomiserats till prednisolon fick aktiv behandling endast de sista sju dagarna. Såväl S-cortisol som 24 h U-Cortisol studerades för de patienter som fick flutikasonfuroat och placebo, och ingen påverkan på HPA-axeln kunde konstateras. Den perorala prednisolonbehandlingen gav en tydlig påverkan på S-cortisol.

Hos barn med säsongsbunden allergisk rinit var incidensen av oönskade händelser generellt högre i de aktiva behandlingsgrupperna än i placebogrupper (20 % i

placebogruppen jämfört med 30 % i de båda övriga grupperna) [17]. Den vanligaste biverkan som bedömdes vara läkemedelsrelaterad var näsblödning, som förekom hos 2 procent av patienterna i de grupper som fick placebo respektive 110 mikrog flutikasonfuroat dagligen och hos 3 procent av patienterna i den grupp som behandlades med flutikasonfuroat 55 mikrog per dag. I den studie som utfördes på barn med perenn allergisk rinit var förekomsten av oönskade händelser jämförbar i de olika grupperna och ingen signifikant påverkan på HPA-axeln kunde konstateras [20].

### **Interaktioner**

Eftersom flutikasonfuroat metaboliseras av CYP3A4 kan interaktioner förväntas vid samtidig behandling med potenta hämmare av CYP3A4, såsom ketokonazol och ritonavir. Sådana interaktioner kan leda till högre systemexponering, och i produktresumén uppmanas till försiktighet. Det rekommenderas inte att flutikasonfuroat ges i kombination med ritonavir på grund av ökad risk för systemexponering för flutikasonfuroat, baserat på data med flutikasonpropionat [24].

### **Graviditet och amning**

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med flutikasonfuroat saknas. Uppgift om huruvida intranasalt flutikasonfuroat passerar över i modersmjölk hos människa saknas [24].

### **Ekonomi/kostnadseffektivitet**

Sprayen är i dagsläget inte förmånsberättigad och en flaska innehållande 120 doser kostar 135 kr. Per dos blir kostnaden således 1,13 kr. För den vid allergisk rinit rekommenderade nasala steroiden Rhinocort aqua blir motsvarande kostnad 0,75 eller 1,01 kr, beroende på vilken styrka som väljs (förpackning med 120 doser). Rhinocort aqua är emellertid förmånsberättigat. Tyvärr finns inget underlag till bedömning av kostnadseffektiviteten, eftersom inga jämförande studier av effekt där flutikasonfuroat jämförs med annan aktiv behandling finns publicerade.

Avamys är godkänt för behandling av vuxna, ungdomar och barn från sex års ålder på indikationen symtom vid allergisk rinit.

En sprayning ger en dos flutikasonfuroat på 27,5 mikrogram. Från 12 års ålder är den av tillverkaren rekommenderade dosen 1-2 sprayningar per näsborre en gång dagligen och till barn 6-11 år 1 sprayning per näsborre en gång dagligen. Sprayen är i dagsläget inte förmånsberättigad.

Eva Wikström Jonsson  
Specialistläkare, med. dr

Rickard Malmström  
Docent, specialistläkare

Klinisk farmakologi  
Karolinska universitetssjukhuset, Solna



## Referenser

1. Allergisk rinit. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2003;14(3).
2. Bielory L. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms of allergic rhinitis as a class effect. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):538-9.
3. FASS 2008, 2008.
4. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se).
5. Wörn N. GSK Personligt meddelande, 2008.
6. McCormack PL, Scott LJ. Fluticasone furoate: intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 2007;67(13):1905-15.
7. Allen A, Down G, Newland A, Reynard K, Rousell V, Salmon E, et al. Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. *Clin Ther* 2007;29(7):1415-20.
8. Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y, Andrews SM, Callejas S, Ng C. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(4):265-8.
9. Hughes S, Shardlow PC, Hollis FJ, Scott RJ, Motivaras DS, Allen A, et al. Metabolism and disposition of fluticasone furoate, an enhanced-affinity glucocorticoid, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008.
10. Valotis A, Hogger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res* 2007;8:54.
11. Biggadike K, Bledsoe RK, Hassell AM, Kirk BE, McLay IM, Shewchuk LM, et al. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem* 2008;51(12):3349-52.
12. Salter M, Biggadike K, Matthews JL, West MR, Haase MV, Farrow SN, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(3):L660-7.
13. Berger WE, Godfrey JW, Slater AL. Intranasal corticosteroids: the development of a drug delivery device for fluticasone furoate as a potential step toward improved compliance. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(6):689-701.
14. Martin BG, Ratner PH, Hampel FC, Andrews CP, Toler T, Wu W, et al. Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(2):216-25.
15. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1430-7.
16. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskiene B, van Oene C, et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007;62(9):1078-84.



17. Meltzer EO, Lee J, Tripathy I, Lim J, Ellsworth A, Philpot E. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis treated for 2 wk. *Pediatr Allergy Immunol* 2008.
18. Vasar M, Houle PA, Douglass JA, Meltzer EO, Silvey M, Wu W, et al. Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(3):313-21.
19. Nathan RA, Berger W, Yang W, Cheema A, Silvey M, Wu W, et al. Effect of once-daily fluticasone furoate nasal spray on nasal symptoms in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(5):497-505.
20. Maspero JF, Rosenblut A, Finn A, Jr., Lim J, Wu W, Philpot E. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(1):30-7.
21. Fluticasone furoate (Veramyst) for allergic rhinitis. *Med Lett Drugs Ther* 2007;49(1273):90-2.
22. Meltzer EO, Stahlman JE, Leflein J, Meltzer S, Lim J, Dalal AA, et al. Preferences of adult patients with allergic rhinitis for the sensory attributes of fluticasone furoate versus fluticasone propionate nasal sprays: A randomized, multicenter, double-blind, single-dose, crossover study. *Clin Ther* 2008;30(2):271-9.
23. Meltzer EO, Bardelas J, Goldsobel A, Kaiser H. A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal sprays by patients with allergic rhinitis. *Treat Respir Med* 2005;4(4):289-96.
24. Produktresumé Avamys, via <http://www.emea.europa.eu/> 2008-08-20.
25. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, Faris MA, Wu WW, Caldwell MF, et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62(9):1071-7.
26. Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E. Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(5):490-6.