

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AVAMYS 27,5 mikrogramov/vstrek, nosová suspenzná aerodisperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý vstrek dodáva 27,5 mikrogramov flutikazónfuroátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nosová suspenzná aerodisperzia.

Biela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Avamys je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom (vo veku 6 a viac rokov)

Avamys je indikovaný na liečbu príznakov alergickej rinitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 a viac rokov)

Odporúčanou začiatočnou dávkou sú dva vstreky (27,5 mikrogramov flutikazónfuroátu v jednom vstreku) do každej nosovej dierky jedenkrát denne (celková denná dávka 110 mikrogramov).

Po dosiahnutí dostatočnej kontroly príznakov môže byť táto udržiavaná aj pri znížení dávky na jeden vstrek do každej nosovej dierky (celková denná dávka 55 mikrogramov). Dávka má byť titrovaná na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola príznakov.

Deti (vo veku od 6 do 11 rokov)

Odporúčaná začiatočná dávka je jeden vstrek (27,5 mikrogramov flutikazónfuroátu v jednom vstreku) do každej nosovej dierky jedenkrát denne (celková denná dávka 55 mikrogramov).

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na liečbu jedným vstrekom do každej nosovej dierky jedenkrát denne (celková denná dávka 55 mikrogramov) môžu používať dva vstreky do každej nosovej dierky jedenkrát denne (celková denná dávka 110 mikrogramov). Po dosiahnutí dostatočnej kontroly príznakov sa odporúča znížiť dávku na jeden vstrek do každej nosovej dierky jedenkrát denne (celková denná dávka 55 mikrogramov).

Pre dosiahnutie plného terapeutického účinku sa odporúča pravidelné užívanie. Nástup účinku bol pozorovaný už po 8 hodinách po prvej aplikácii. Môže však trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne maximálny účinok liečby a pacient má byť informovaný, že jeho príznaky sa zlepšia pri neprerušovanom pravidelnom používaní (pozri časť 5.1). Dĺžka liečby má byť obmedzená na obdobie expozície alergénov.

Deti mladšie ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Avamysu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

V tejto skupine pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V tejto skupine pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Nosová aerodisperzia Avamys je určená len na aplikáciu do nosa.

Intranazálna pomôcka sa pred použitím musí dôkladne pretrepať. Pomôcka sa pripraví na použitie stlačením tlačidla uvoľňujúceho dávku aerosólu, a to aspoň šesťkrát (až kým sa neobjaví jemný aerosól), pričom pomôcka sa má stále držať kolmo. Opätovné pripravenie pomôcky na použitie (je potrebných približne 6 streknutí, kým sa objaví jemný aerosól) je nevyhnutné len vtedy, ak kryt nebol nasadený 5 dní alebo ak sa intranazálna pomôcka nepoužívala 30 alebo viac dní.

Po každom použití je potrebné pomôcku očistiť a nasadiť kryt.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systemové účinky kortikosteroidov

Systemové účinky nosových kortikosteroidov sa môžu objaviť hlavne pri dlhodobom používaní vysokých dávok. Pravdepodobnosť výskytu týchto účinkov je oveľa nižšia ako pri podávaní perorálnych kortikosteroidov a môžu sa odlišovať u jednotlivých pacientov a pri rôznych kortikosteroidových prípravkoch. Možné systemové účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospelých, kataraktu, glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí). Liečba vyššími ako odporúčanými dávkami nosových kortikosteroidov môže viesť ku klinicky významnému útlmu funkcie nadobličiek. Ak sú používané vyššie ako odporúčané dávky, v čase stresu a elektívneho chirurgického zákroku sa má zväziť prekrytie systemovými kortikosteroidmi. U dospelých, dospelých alebo pediatrických jedincov nebolo používanie flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne spojené s útlmom funkcie hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi (HPA). Dávka intranazálneho flutikazónfuroátu sa však má znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola príznakov rinitídy. Tak ako pri používaní všetkých intranazálnych kortikosteroidov, vždy, keď sa súbežne predpisujú iné formy kortikosteroidovej liečby, sa má do úvahy vziať celková systemová záťaž kortikosteroidmi.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá porucha funkcie nadobličiek, je pri prechode z liečby systemovými steroidmi na liečbu flutikazónfuroátom potrebná opatrnosť.

Poruchy videnia

Pri používaní systemových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systemových a lokálnych kortikosteroidov.

Spomalenie rastu

U detí, ktoré boli liečené nosovými kortikosteroidmi v registrovaných dávkach, bolo hlásené spomalenie rastu. U detí, ktoré boli liečené flutikazónfuroátom v dávke 110 mikrogramov denne počas jedného roka, bolo pozorované zníženie rýchlosti rastu (pozri časť 4.8 a časť 5.1). Preto má byť deťom v rámci udržiavacej liečby podávaná najnižšia možná účinná dávka, pri ktorej sa dosiahne dostatočná kontrola príznakov (pozri časť 4.2). Odporúča sa pravidelné monitorovanie rastu u detí dlhodobo liečených nosovými kortikosteroidmi. Ak je rast spomalený, liečba sa musí prehodnotiť s cieľom zníženia dávky nosového kortikosteroidu, ak je to možné, na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola príznakov. Okrem toho je potrebné uvažovať o vyšetrení pacienta u detského špecialistu (pozri časť 5.1).

Pacienti liečení ritonavírom

Súbežné podávanie s ritonavírom sa neodporúča kvôli riziku zvýšenej systémovej expozície flutikazónfuroátu (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcia s inhibítormi CYP3A

Flutikazónfuroát je pri prvom prechode pečeňou rýchlo odstraňovaný rozsiahlym metabolizmom na cytochróm P450 3A4.

Na základe údajov získaných pre iný glukokortikoid (flutikazónpropionát), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, sa neodporúča súbežné podávanie s ritonavírom kvôli riziku zvýšenej systémovej expozície flutikazónfuroátu.

Pri súbežnom podávaní flutikazónfuroátu so silnými inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistat sa odporúča opatrnosť, keďže sa očakáva zvýšenie rizika systémových vedľajších účinkov. Je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému podávaniu, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým vedľajším účinkom kortikosteroidov. V štúdií skúmajúcej liekové interakcie medzi intranazálnym flutikazónfuroátom a ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, bolo v skupine s ketokonazolom viac jedincov s merateľnými koncentraciami flutikazónfuroátu (6 z 20 jedincov) v porovnaní so skupinou s placebom (1 z 20 jedincov). Takéto malé zvýšenie expozície nevedlo k štatisticky významnému rozdielu v 24-hodinových hladinách kortizolu v sére medzi uvedenými dvoma skupinami.

Údaje o indukcii a inhibícii enzýmov svedčia o tom, že neexistujú teoretické predpoklady pre vznik metabolickej interakcie medzi flutikazónfuroátom podávaným v klinicky správnych intranazálnych dávkach a metabolizmom iných látok metabolizovaných cez cytochróm P450. Z tohto dôvodu sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie medzi flutikazónfuroátom a inými liečivami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití flutikazónfuroátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že glukokortikoidy vyvolávajú malformácie zahŕňajúce rásť podnebia a retardáciu vnútromaternicového vývoja plodu. Tieto zistenia pravdepodobne nie sú relevantné pre ľudí liečených odporúčanými nosovými dávkami, ktoré vedú k minimálnej systémovej expozícii (pozri časť 5.2). Flutikazónfuroát sa má používať počas gravidity len vtedy, ak prínosy pre matku prevažujú nad možnými rizikami pre plod alebo dieťa.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nazálne podaný flutikazónfuroát vylučuje do ľudského materského mlieka. O podávaní flutikazónfuroátu dojčiacim ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o fertilitate získané u ľudí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Avamys nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby flutikazónfuroátom sú epistaxa, ulcerácia nosovej sliznice a bolesť hlavy. Najzávažnejšie nežiaduce účinky sú zriedkavo hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V štúdiách bezpečnosti a účinnosti zameraných na sezónnu a celoročnú alergickú rinitídu bolo flutikazónfuroátom liečených viac ako 2 700 pacientov. Expozícia flutikazónfuroátu v pediatrickej populácii v štúdiách bezpečnosti a účinnosti zameraných na sezónnu a celoročnú alergickú rinitídu zahŕňala 243 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov, 790 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov a 241 pacientov vo veku 2 až < 6 rokov.

Na určenie frekvencie nežiaducich reakcií sa použili údaje z veľkých klinických štúdií.

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až < $1/10$; menej časté $\geq 1/1\,000$ až < $1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až < $1/1\,000$; veľmi zriedkavé < $1/10\,000$.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky a urtikárie.
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy.
Poruchy oka	
Neznáme	Prechodné očné zmeny (pozri Klinické skúsenosti), rozmazané videnie (pozri aj časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	*Epistaxa
Časté	Ulcerácia nosovej sliznice
Menej časté	Rinalgia, dyskomfort v nose (vrátane pálenia v nose, podráždenia nosa a bolestivosti nosa), suchosť nosa.
Veľmi zriedkavé	Perforácia nosovej priehradky
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (Deti)	
Neznáme	**Spomalenie rastu (pozri Klinické skúsenosti).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Epistaxa

*Epistaxa bola zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity. U dospelých a dospievajúcich bol výskyt epistaxy vyšší pri dlhodobom používaní (viac ako 6 týždňov) ako pri krátkodobom používaní (do 6 týždňov).

Systémové účinky

Systémové účinky nosových kortikosteroidov sa môžu objaviť hlavne pri dlhodobom používaní vysokých dávok (pozri časť 4.4). U detí, ktoré boli liečené nosovými kortikosteroidmi, bolo hlásené spomalenie rastu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť u detí mladších ako 6 rokov nebola dostatočne stanovená. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií pozorovaných v pediatrickej populácii sú podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých.

Epistaxa

*V pediatrických klinických štúdiách trvajúcich do 12 týždňov bol výskyt epistaxy medzi pacientmi, ktorým bol podávaný flutikazónfuroát a pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobný.

Spomalenie rastu

**V jednoročnej klinickej štúdií hodnotiacej rast u detí v predpubertálnom veku, ktorým bolo podávaných 110 mikrogramov flutikazónfuroátu jedenkrát denne, sa zistil priemerný rozdiel v rýchlosti rastu súvisiaci s liečbou o -0,27 cm ročne v porovnaní s placebom (pozri Klinická účinnosť a bezpečnosť).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiách biologickej dostupnosti boli intranazálne dávky do 2 640 mikrogramov denne podávané počas troch dní a neboli pozorované žiadne nežiaduce systémové reakcie (pozri časť 5.2).

Akútne predávkovanie si pravdepodobne okrem pozorovania nebude vyžadovať žiadnu liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nosové liečivá, kortikosteroidy. ATC kód: R01AD12

Mechanizmus účinku:

Flutikazónfuroát je syntetický trifluorovaný kortikosteroid, ktorý vykazuje veľmi vysokú afinitu ku glukokortikoidovému receptoru a má silný protizápalový účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Sezónna alergická rinitída u dospelých a dospievajúcich

Nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne zlepšila nosové príznaky (pozostávajúce z rinorey, kongescie nosovej sliznice, kýchania a svrbenia nosovej sliznice) a očné príznaky (pozostávajúce zo svrbenia/pálenia, slzenia/vlhnutia a začervenania očí) vo všetkých 4 štúdiách. Účinnosť bola zachovaná počas celého 24-hodinového obdobia pri aplikácii jedenkrát denne.

Nástup terapeutického účinku bol pozorovaný už po 8 hodinách po prvej aplikácii, pričom počas nasledujúcich dní sa pozorovalo ďalšie zlepšenie.

Nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu významne zlepšila pacientovo vnímanie celkovej odpovede na liečbu a pacientovu kvalitu života súvisiacu s ochorením (dotazník o kvalite života súvisiacej s rinokonjunktivitídou, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) vo všetkých 4 štúdiách.

Celoročná alergická rinitída u dospelých a dospievajúcich

Nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne zlepšila nosové príznaky ako aj pacientovo vnímanie celkovej odpovede na liečbu v troch štúdiách.

Nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne zlepšila očné príznaky ako aj pacientovu kvalitu života súvisiacu s ochorením (RQLQ) v jednej štúdií.

Účinnosť bola zachovaná počas celého 24-hodinového obdobia pri aplikácii jedenkrát denne.

V dvojročnej štúdií zameranej na hodnotenie bezpečnosti flutikazónfuroátu pre oči (110 mikrogramov jedenkrát denne podávaných formou nosovej aerodisperzie) bol dospelým a dospievajúcim s celoročnou alergickou rinitídou podávaný buď flutikazónfuroát (n = 367), alebo placebo (n = 181). Primárne ciele [čas do zvýšenia hodnoty zákalu zadnej subkapsulárnej oblasti šošovky ($\geq 0,3$ v porovnaní s hodnotou pred liečbou s použitím Klasifikačného systému pre určenie opacít šošovky, verzia III (*Lens Opacities Classification System, Version III*) (stupeň podľa LOCS III)) a čas do zvýšenia hodnoty vnútroočného tlaku (VOT; ≥ 7 mmHg v porovnaní s hodnotou pred liečbou)] neboli medzi týmito dvoma skupinami štatisticky významné. Zvýšenie hodnoty zákalu zadnej subkapsulárnej oblasti šošovky ($\geq 0,3$ v porovnaní s hodnotou pred liečbou) bolo častejšie u jedincov liečených flutikazónfuroátom v dávke 110 mikrogramov [14 (4 %)] oproti placebo [4 (2 %)] a malo prechodný charakter u desiatich jedincov v skupine s flutikazónfuroátom a u dvoch jedincov v skupine s placebo. Zvýšenie hodnoty VOT (≥ 7 v porovnaní s hodnotou pred liečbou) bolo častejšie u jedincov liečených flutikazónfuroátom v dávke 110 mikrogramov: 7 (2 %) pri flutikazónfuroáte v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne a 1 (< 1 %) pri placebe. Zvýšenie hodnoty VOT malo prechodný charakter u šiestich jedincov v skupine s flutikazónfuroátom a u jedného jedinca v skupine s placebo. V 52. a 104. týždni malo 95 % jedincov v oboch liečebných skupinách hodnotu zákalu zadnej subkapsulárnej oblasti šošovky pre každé oko do $\pm 0,1$ v porovnaní s hodnotou pred liečbou, v 104. týždni sa zvýšenie hodnoty zákalu zadnej subkapsulárnej oblasti šošovky $\geq 0,3$ v porovnaní s hodnotou pred liečbou zistilo u ≤ 1 % jedincov v oboch liečebných skupinách. V 52. a 104. týždni mala väčšina jedincov (> 95 %) hodnotu VOT do ± 5 mmHg v porovnaní s hodnotou pred liečbou. Zvýšenie hodnoty zákalu zadnej subkapsulárnej oblasti šošovky alebo VOT sa nespájalo so vznikom katarákt či glaukómu.

Pediatrická populácia:

Sezónna a celoročná alergická rinitída u detí:

Dávkovanie u detí je založené na hodnotení údajov o účinnosti v celej populácii detí s alergickou rinitídou. Pri sezónnej alergickej rinitíde bola nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne účinná, ale medzi nosovou aerodisperziou flutikazónfuroátu v dávke 55 mikrogramov jedenkrát denne a placebo neboli pozorované významné rozdiely v žiadnom z výsledných ukazovateľov. Pri celoročnej alergickej rinitíde počas 4-týždňovej liečby vykazovala nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 55 mikrogramov jedenkrát denne konzistentnejší profil účinnosti ako nosová aerodisperzia flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne. Post-hoc analýza po 6 a 12 týždňoch v rovnakej štúdií, ako aj 6-týždňová štúdiá zisťujúca bezpečnosť pre funkciu HPA osi, podporili účinnosť nosovej aerodisperzie flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne. Šesťtýždňová štúdiá, ktorá hodnotila účinok nosovej aerodisperzie flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne na funkciu nadobličiek u detí vo veku od 2 do 11 rokov preukázala, že v porovnaní s placebo nedošlo k žiadnemu významnému vplyvu na 24-hodinový profil hladín kortizolu v sére.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, jednoročná, placebo kontrovaná klinická štúdiá s paralelným usporiadaním skupín hodnotila účinok nosovej aerodisperzie flutikazónfuroátu v dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne na rýchlosť rastu u 474 detí v predpubertálnom veku (dievčatá vo veku 5 až 7,5 roka a chlapci vo veku 5 až 8,5 roka) meranú stadiometrom. Priemerná rýchlosť rastu počas 52-týždňovej doby liečby bola nižšia u pacientov, ktorým bol podávaný flutikazónfuroát (5,19 cm/rok), v porovnaní s placebo (5,46 cm/rok). Priemerný rozdiel súvisiaci s liečbou bol -0,27 cm ročne [95 % IS -0,48 až -0,06].

Sezónna a celoročná alergická rinitída u detí (mladších ako 6 rokov):

Štúdié bezpečnosti a účinnosti boli vykonané u celkovo 271 pacientov vo veku od 2 do 5 rokov so sezónnou alebo celoročnou alergickou rinitídou, z ktorých 176 bolo vystavených flutikazónfuroátu. Bezpečnosť a účinnosť v tejto skupine nebola dostatočne preukázaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Flutikazónfuroát podlieha neúplnej absorpcii a rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a črevom, čo má za následok zanedbateľnú systémovú expozíciu. Intranazálna dávka 110 mikrogramov jedenkrát denne spravidla nevedie k merateľným plazmatickým koncentráciám (< 10 pg/ml). Absolútna biologická dostupnosť intranazálneho flutikazónfuroátu je 0,50 %, čo znamená, že po podaní 110 mikrogramov by bol systémovo dostupný menej ako 1 mikrogram flutikazónfuroátu (pozri časť 4.9).

Distribúcia

Väzba flutikazónfuroátu na plazmatické bielkoviny je väčšia ako 99 %. Flutikazónfuroát sa distribuuje v rozsiahlej miere, pričom priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave je 608 l.

Biotransformácia

Flutikazónfuroát sa rýchlo vylučuje (hodnota celkového plazmatického klírensu je 58,7 l/h) zo systémovej cirkulácie, a to predovšetkým hepatálnym metabolizmom sprostredkovaným enzýmom CYP3A4 cytochrómu P450, výsledkom ktorého je inaktívny 17β-karboxylový metabolit (GW694301X). Hlavná metabolická dráha bola hydrolýza S-fluórmetyl-karbotioátu na metabolit 17β-karboxylovej kyseliny. Štúdie *in vivo* nepreukázali štiepenie furoátovej skupiny a vytvorenie flutikazónu.

Eliminácia

Po perorálnom a intravenóznom podaní dochádza k vylučovaniu predovšetkým stolicou, čo svedčí o vylučovaní flutikazónfuroátu a jeho metabolitov žlčou. Po intravenóznom podaní bol priemerný eliminačný polčas 15,1 hodín. Močom sa vylúčilo približne 1 % perorálne podanej dávky a 2 % intravenózne podanej dávky.

Pediatrická populácia

U väčšiny pacientov nie je flutikazónfuroát po intranazálnej dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne merateľný (<10 pg/ml). Merateľné hladiny boli pozorované u 15,1 % pediatrických pacientov po intranazálnej dávke 110 mikrogramov jedenkrát denne a len 6,8 % pediatrických pacientov po 55 mikrogramoch jedenkrát denne. U mladších detí (mladších ako 6 rokov) sa nepreukázali vyššie merateľné hladiny flutikazónfuroátu. Priemerné koncentrácie flutikazónfuroátu u jedincov s merateľnými hladinami pri 55 mikrogramoch boli 18,4 pg/ml u 2- až 5-ročných a 18,9 pg/ml u 6- až 11-ročných.

Pri 110 mikrogramoch boli priemerné koncentrácie u jedincov s merateľnými hladinami 14,3 pg/ml u 2- až 5-ročných a 14,4 pg/ml u 6- až 11-ročných. Tieto hodnoty sú podobné ako hodnoty pozorované u dospelých (12+), u ktorých boli priemerné koncentrácie u jedincov s merateľnými hladinami 15,4 pg/ml pri 55 mikrogramoch a 21,8 pg/ml pri 110 mikrogramoch.

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje sa získali len u malého počtu starších pacientov (≥ 65 rokov, n=23/872; 2,6 %).

U starších pacientov sa v porovnaní s mladšími pacientmi nepreukázal vyšší výskyt pacientov s merateľnými koncentraciami flutikazónfuroátu.

Porucha funkcie obličiek

Flutikazónfuroát nie je detegovateľný v moči zdravých dobrovoľníkov po podaní intranazálnej dávky.

Močom sa vylučuje menej ako 1 % látok súvisiacich s dávkou, a preto sa neočakáva, že porucha funkcie obličiek bude mať vplyv na farmakokinetiku flutikazónfuroátu.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití intranazálneho flutikazónfuroátu u pacientov s poruchou funkcie pečene. K dispozícii sú údaje získané po inhalačnom podávaní flutikazónfuroátu (vo forme flutikazónfuroátu alebo flutikazónfuroátu/vilanterolu) jedincom s poruchou funkcie pečene, ktoré sú aplikovateľné aj na intranazálne podávanie. Štúdia jednorazovej 400 mikrogramovej dávky perorálne inhalovaného flutikazónfuroátu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B Childovej-Pughovej klasifikácie) preukázala zvýšenú hodnotu C_{max} (o 42 %) a $AUC_{(0-\infty)}$ (o 172 %) a mierne (priemerne o 23 %) zníženie hladín kortizolu u pacientov v porovnaní so zdravými jedincami. Po opakovanom podávaní perorálne inhalovaného flutikazónfuroátu/vilanterolu počas 7 dní došlo u jedincov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými jedincami k zvýšeniu systémovej expozície flutikazónfuroátu (v priemere na dvojnásobok, keď sa merala na základe $AUC_{(0-24)}$). Zvýšenie systémovej expozície flutikazónfuroátu u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (flutikazónfuroát/vilanterol 200/25 mikrogramov) sa v porovnaní so zdravými jedincami spájalo s priemerným 34 % znížením hladín kortizolu v sére. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (flutikazónfuroát/vilanterol 100/12,5 mikrogramu) sa nezistil žiaden vplyv na hladiny kortizolu v sére. Na základe týchto zistení sa neočakáva, že priemerná predpokladaná expozícia dosiahnutá po podaní 110 mikrogramov intranazálneho flutikazónfuroátu v tejto populácii pacientov spôsobí útlm tvorby kortizolu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Výsledky štúdií celkovej toxicity boli podobné ako výsledky zistené pri používaní iných glukokortikoidov a súvisia so zosilneným farmakologickým účinkom. Tieto výsledky pravdepodobne nie sú relevantné pre ľudí liečených odporúčanými nazálnymi dávkami, ktoré vedú k minimálnej systémovej expozícii. V obvyklých štúdiách genotoxicity neboli pozorované genotoxické účinky flutikazónfuroátu. Okrem toho v dvojročných štúdiách s jeho inhalačným podávaním potkanom a myšiam nedošlo k zvýšeniu výskytu tumorov súvisiacich s liečbou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodá glukóza
Disperzná celulóza
Polysorbát 80
Benzalkóniumchlorid
Dinátriumedetát
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Čas použiteľnosti počas používania: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.
Uchovávajú sa vo zvislej polohe.
Vždy musí byť nasadený kryt.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

14,2 ml jantárovo zafarbená fľaša typu I alebo typu III (sklo) vybavená dávkovacou pumpičkou.

Liek je dostupný v troch veľkostiach balenia: 1 fľaša obsahujúca 30, 60 alebo 120 vstrekov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. januára 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2017

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.