

1. A GYÓGYSZER NEVE

AVAMYS 27,5 mikrogramm/adag, szuszpenziós orrspray

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

27,5 mikrogramm flutikazon-furoát kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós orrspray.

Fehér szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Avamys javallott felnőttek, serdülők és gyermekek (6 éves kortól) számára.

Az Avamys javallott az allergiás rhinitis tüneteinek kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és serdülők (12 éves kortól)

A javasolt kezdő adag két adag befúvása (27,5 mikrogramm flutikazon-furoát kifújt adagonként) mindkét orrnyílásba naponta egyszer (a teljes napi adag 110 mikrogramm).

Amint a tünetek megfelelően enyhültek, fenntartó kezelésre hatásos lehet az adag lecsökkentése egy adag befúvására mindkét orrnyílásba (a teljes napi adag 55 mikrogramm).

Az adagot arra a legalacsonyabb dózisa kell beállítani, amellyel még a tünetek hatékony kontrollja fenntartható.

Gyermekek (6-11 éves korban)

A javasolt kezdő adag egy adag befúvása (27,5 mikrogramm flutikazon-furoát kifújt adagonként) mindkét orrnyílásba naponta egyszer (a teljes napi adag 55 mikrogramm).

Azok a betegek, akik naponta egyszer egy adag befúvására mindkét orrnyílásba (teljes napi adag, 55 mikrogramm) nem megfelelően reagáltak, naponta egyszer két befúvást alkalmazhatnak mindkét orrnyílásba (teljes napi adag, 110 mikrogramm). Amint a tünetek megfelelően enyhültek, ajánlott az adag lecsökkentése egy adag befúvására mindkét orrnyílásba (teljes napi adag 55 mikrogramm).

A teljes terápiás hatás elérése céljából rendszeres, kúraszerű alkalmazása javasolt. A hatás jelentkezése már az első alkalmazás után 8 órával megfigyelhető. A maximális hatás eléréséhez azonban több napos kezelésre lehet szükség, és a beteget tájékoztatni kell, hogy tünetei a folyamatos, rendszeres alkalmazással fognak javulni (lásd 5.1 pont). A kezelés időtartamát az allergiás expozíció időszakára kell korlátozni.

Gyermekek 6 éves kor alatt

Az Avamys biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Időskorúak

Ebben a betegcsoportban adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Ebben a betegcsoportban adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges adagmódosítás májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az —Avamys orrspray kizárólag intranazálisan alkalmazható.

Az intranazális alkalmazásra szolgáló készüléket használat előtt jól fel kell rázni. A készülék telítéséhez, azt álló helyzetben tarva, legalább 6 adagot kell kipumpálni (míg finom köd jelenik meg). Újratelítés (kb. 6 pumpálás, amíg finom köd jelenik meg) csak akkor szükséges, ha a védőkupak 5 napig nincs visszatéve, vagy a készüléket 30 napig vagy annál hosszabb ideig nem használták. A készüléket minden egyes használat után meg kell tisztítani, és a védőkupakot vissza kell helyezni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kortikoszteroidok szisztémás hatásai

A nazális kortikoszteroidok okozhatnak szisztémás mellékhatásokat, különösen nagyobb adagokban, hosszabb távon alkalmazva. E hatások előfordulásának valószínűsége azonban sokkal kisebb, mint orális kortikoszteroidok adásakor, továbbá eltérőek lehetnek az egyes betegek és a különböző kortikoszteroid készítmények esetében. A lehetséges szisztémás hatások között előfordulhat Cushing-szindróma, cushingoid küllem kialakulása, mellékvese szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, cataracta, glaucoma, és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, az alvászavart, szorongást, a depressziót vagy az agressziót (különösen gyermekeknél).

A javasoltnál nagyobb nazális kortikoszteroid adagokkal való kezelés klinikailag jelentős mellékvese szuppressziót eredményezhet. Amennyiben a javasoltnál nyilvánvalóan nagyobb adagokat alkalmaznak, a stressz, illetve az elektív sebészeti beavatkozás ideje alatt megfontolandó a kiegészítő szisztémás kortikoszteroid pótlás. Napi egyszeri 110 mikrogramm flutikazon-furoát nem okozott hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely (HPA) szuppressziót felnőttekben, serdülőkben, illetve gyermekekben. Ennek ellenére az intranazális flutikazon-furoát adagját a lehető legalacsonyabbra kell csökkenteni, amellyel még a rhinitis tüneteinek hatékony kontrollja fenntartható. Mint minden intranazálisan alkalmazott kortikoszteroid esetén, a teljes szisztémás kortikoszteroid terhelést figyelembe kell venni, valahányszor más formában is rendelnek egyidejű kortikoszteroid-kezelést.

A betegeknek szisztémás szteroidról flutikazon-furoát kezelésre történő átállítását körültekintően kell végezni, ha bármilyen oknál fogva feltételezhető a mellékvese funkció károsodása.

Látászavar

Látászavart jelentettek szisztémás és helyi kortikoszteroidok alkalmazásakor. Ha egy beteg olyan tüneteket észlel, mint homályos látás vagy más látászavar, forduljon szemészorvoshoz a lehetséges okok kivizsgálása érdekében, amelyek lehetnek szürkehályog, glaucoma vagy ritka betegségek, pl. súlyos központi chorioretinopátia (CSCR) amelyeket szisztémás és helyi kortikoszteroidok alkalmazását követően jelentettek.

Növekedés visszamaradása

A növekedés visszamaradásáról számoltak be olyan gyermekeknél, akik nazális kortikoszteroidokat engedélyezett adagban kaptak. Egy éven át napi 110 mikrogramm flutikazon-furoáttal kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének csökkenését figyelték meg (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért gyermekeknél azt a lehető legalacsonyabb hatásos dózist kell fenntartani, amely még megfelelő módon kontrollálja a tüneteket (lásd 4.2 pont). A nazális kortikoszteroidokkal tartósan kezelt gyermekek növekedését javasolt rendszeresen ellenőrizni. Ha a növekedés lelassul, a terápiát felül kell vizsgálni, hogy a nazális kortikoszteroid dózisének a legalacsonyabb, a tünetek megfelelő csökkentését továbbra is fenntartó adagra lehessen csökkenteni. Megfontolandó továbbá a beteg gyermekgyógyász szakemberhez történő irányítása is (lásd 5.1 pont).

Ritonavirt szedő betegek

A flutikazon-furoát fokozott szisztémás expozíciójának a veszélye miatt egyidejű alkalmazása ritonavirrel nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakció CYP3A inhibitorokkal

A flutikazon-furoát a citokróm P450 3A4 enzim által mediált, átfogó first-pass metabolizmus révén gyorsan ürül.

Egy, a CYP3A4-en metabolizálódó másik glükokortikoiddal (flutikazon-propionáttal) szerzett adatok alapján, a flutikazon-furoát fokozott szisztémás expozíciójának kockázata miatt együttadása ritonavirrel nem javasolt.

Óvatosság szükséges, amikor a flutikazon-furoátot erős CYP3A-inhibitorokkal, beleértve a kobicisztát tartalmú készítményeket, egyidejűleg alkalmazzák, mivel várható a szisztémás mellékhatások növekedésének kockázata. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeket monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroid mellékhatások vonatkozásában. Az intranazális flutikazon-furoát és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol egy interakciós vizsgálatában a ketokonazol-csoportban több betegnél találtak mérhető flutikazon-furoát koncentrációkat (20 betegből 6-nál), a placebóval összehasonlítva (20 betegből egynél). Az expozíció ezen kismértékű emelkedése nem okozott statisztikailag szignifikáns különbséget a 24 órás szérumban a két csoport között.

Az enzimindukciós és -inhibíciós adatok alapján úgy tűnik, nincs elméleti alapja annak, hogy klinikailag releváns intranazális adagok alkalmazása esetén metabolikus interakciók jelentkezzenek a flutikazon-furoát és más, a citokróm P450 által metabolizált egyéb vegyületek között. Ezért nem végeztek klinikai vizsgálatokat a flutikazon-furoát és más gyógyszerek közötti interakciókra vonatkozóan.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a flutikazon-furoát terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletekben a glükokortikoidok malformatiókat, köztük szájpadhasadékat és az intrauterin növekedés retardációját okozták. Nem valószínű, hogy emberre nézve ez releváns lenne,

tekintettel az ajánlott nazális adagokra, amelyek minimális szisztémás expozíciót eredményeznek (lásd 5.2 pont). A flutikazon-furoát terhesség alatt csak abban az esetben alkalmazható, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatot vagy a gyermeket érintő lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nazálisan adagolt flutikazon-furoát kiválasztódik-e az anyatejbe. Szoptatás alatt a flutikazon-furoát alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha az anya számára várható előny nagyobb, mint a gyermeket érintő bármilyen lehetséges kockázat.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán termékenységi adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Avamys nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A flutikazon-furoát kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások az orrvérzés, az orrnyálkahártya kifekélyesedése és a fejfájás voltak. A legsúlyosabb mellékhatásokat a ritkán jelentett túlérzékenységi reakciók jelentik, beleértve az anaphylaxiát (1000-ből kevesebb, mint 1 betegnél).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Több, mint 2700 beteget kezeltek flutikazon-furoáttal szezonális és perennialis allergiás rhinitises biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban. Szezonális és perennialis allergiás rhinitis javallatban végzett biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban 243, 12 - <18 éves; 790, 6 - <12 éves és 241, 2 - <6 éves gyermek részesült flutikazon-furoát expozícióban.

Nagy klinikai vizsgálatokból származó adatokat használtak fel a mellékhatások gyakoriságának meghatározására.

A gyakoriság osztályozása a következő egyezményes módon történt: Nagyon gyakori $\geq 1/10$, gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$, nagyon ritka $< 1/10\ 000$.

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxia, angio-oedema, kiütés és urticaria
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem ismert	Szemet érintő átmeneti változások (lásd „Klinikai tapasztalatok”), homályos látás (lásd még 4.4 pont)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	*Orrvérzés
Gyakori	Orrnyálkahártya ulceratio
Nem gyakori	Orrfájdalom, kellemetlen érzés az orrban (beleértve az orrban jelentkező égő érzést, irritációt és érzékenységet), orrnyálkahártya szárazság
Nagyon ritka	Orrsövény-perforáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei (gyermekek)	
Nem ismert	**Növekedésbeli visszamaradás (lásd „Klinikai tapasztalatok”)

Válogatott mellékhatások ismertetése

Orrvérzés

*Az orrvérzés általában enyhe vagy közepes erősségű volt. Felnőtteknél és serdülőknél az orrvérzés előfordulási gyakorisága nagyobb volt hosszú távú (6 hétnél hosszabb) használat során, mint rövid távú (legfeljebb 6 hetes) alkalmazáskor.

Szisztémás hatások

A nazális kortikoszteroidoknak lehetnek szisztémás hatásaik, különösen akkor, ha nagy adagokban és hosszú időn át rendelik (lásd 4.4 pont). Nazális kortikoszteroidokat kapó gyermekeknél a növekedés visszamaradásáról számoltak be.

Gyermekek

A biztonságosság 6 éven aluli gyermekeknél nincs megfelelően igazolva. A gyermekeknél megfigyelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakéhoz.

Orrvérzés

*A legfeljebb 12 hetes időtartamú gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban az orrvérzés incidenciája a flutikazon-furoátot és a placebót kapó betegeknél hasonló volt.

Növekedési retardáció

**Egy egyéves klinikai vizsgálatban, amelyben naponta egyszer 110 mikrogramm flutikazon-furoátot kapó, prepubertásban lévő gyermekek növekedését értékelték, a növekedés ütemében átlagban $-0,27$ cm/év kezelés által okozott különbséget észleltek a placebo-csoporthoz képest (lásd „Klinikai hatásosság és biztonságosság”).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy bioekvivalencia vizsgálatban három napig alkalmaztak legfeljebb napi 2640 mikrogrammos intranazális adagokat, és nemkívánatos szisztémás reakciókat nem figyeltek meg (lásd 5.2 pont). Az akut túladagolás az obszerváción kívül valószínűleg semmilyen más kezelést nem igényel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Hatásmechanizmus:

Farmakoterápiás csoport: Nazális készítmények, kortikoszteroidok. ATC kód: R01AD12

A flutikazon-furoát egy szintetikus trifluorozott kortikoszteroid, melynek igen nagy affinitása van a glükokortikoid -receptorhoz és erős gyulladáscsökkentő hatása van.

Klinikai hatásosság és biztonságosság:

Felnőttek és serdülők szezonális allergiás rhinitise

Placebóval összehasonlítva a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 110 mikrogramm adagban mind a négy vizsgálatban jelentősen javította a nasalis tüneteket (mint orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés és orrviszketés) és a szemtüneteket (mint viszketés/égő érzés, könnyezés és szemvörösség). Hatásossága napi egyszeri adagolással a teljes 24 órás adagolási periódus alatt fennmaradt.

A kedvező terápiás hatás az adagolás megkezdését követően már 8 óra múlva jelentkezett, ezt követően több napon keresztül javulás volt megfigyelhető.

A flutikazon-furoát orrspray szignifikánsan javította a betegeknek a teljes terápiás hatásra vonatkozó megítélését, valamint a betegek betegséggel összefüggő életminőségét (rhinoconjunctivitis életminőség kérdőív, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) mind a négy vizsgálatban.

Felnőttek és serdülők perenniális allergiás rhinitise

Placebóval összehasonlítva a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 110 mikrogramm adagban három vizsgálatban jelentősen javította az orrtüneteket, valamint a betegek teljes terápiás válaszra vonatkozó megítélését.

Placebóval összehasonlítva a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 110 mikrogrammos adagban egy vizsgálatban jelentősen javította a szemtüneteket és a betegséggel összefüggő életminőséget (RQLQ). Hatékonysága napi egyszeri adagolással a teljes 24 órás adagolási periódus alatt fennmaradt.

Egy kétéves vizsgálatban, amelyet arra terveztek, hogy a (naponta egyszer orrspray formájában adott 110 mikrogramm) flutikazon-furoát szemészeti biztonságosságát értékelje, perenniális rhinitisben szenvedő felnőttek és serdülők kaptak flutikazon-furoátot (n = 367) vagy placebót (n = 181). Az elsődleges kimenetek [a posterior subcapsularis lencsehomály fokozódásáig eltelt időtartam (a kiindulási értékhez képest $\geq 0,3$ a Lencsehomály Besorolási Rendszer III. verziójában (Lens Opacities Classification System /LOCS/ III. fokozat) és a szemelnyomás (Intraocular Pressure = IOP) fokozódásáig eltelt időtartam (IOP ≥ 7 Hgmm a kiindulási értékhez képest)] nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között. A posterior subcapsularis lencsehomály fokozódása ($\geq 0,3$ a kiindulási értékhez képest) gyakoribb volt a 110 mikrogramm flutikazon-furoáttal kezelt betegeknél [14 (4%)] a placebo-csoporthoz képest [4 (2%)], és átmeneti jelleget mutatott a flutikazon-furoáttal kezelt csoport 10, valamint a placebo-csoport 2 betegénél. A szemelnyomás emelkedése (≥ 7 Hgmm a kiindulási értékez képest) gyakoribb volt a 110 mikrogramm flutikazon-furoáttal kezelt betegeknél: 7 (2%) a naponta egyszer 110 mikrogramm flutikazon-furoát és 1 (< 1 %) a placebo esetén. Ezek az események átmeneti jellegűek voltak a flutikazon-furoát csoport 6, valamint a placebo csoport 1 betegénél. Az 52. és a 104. héten mindkét kezelési csoportban a betegek

95%-ának volt a kiindulási értékhez viszonyítva $\pm 0,1$ -on belüli posterior subcapsularis lencsehomály értékük mindkét szemén, míg a 104. héten mindkét kezelési csoportban a betegek $<1\%$ -ánál mutatott $\geq 0,3$ emelkedést a posterior subcapsularis lencsehomály a kiindulási értékhez képest. Az 52. és a 104. héten a betegek többségénél ($>95\%$) mértek a kiindulási értékhez viszonyítva ± 5 Hgmm-en belüli szemelnyomás értéket. A posterior subcapsularis lencsehomály, illetve a szemelnyomás emelkedését nem kísérte semmilyen szürkehályog vagy glaucoma nemkívánatos esemény.

Gyermekek:

Gyermekek szezonális és perenniális allergiás rhinitise

A gyermekgyógyászati adagolás az allergiás rhinitisben szenvedő gyermekpopuláció hatékonysági adatainak értékelésén alapul.

Szezonális allergiás rhinitisben a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri, 110 mikrogramm adagban hatásos volt, de egyik végpontban sem figyeltek meg jelentős különbséget a napi 55 mikrogramm adagban alkalmazott flutikazon-furoát orrspray és a placebo között.

Perenniális allergiás rhinitisben, a négyhetes kezelés alatt a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 55 mikrogramm adagban kiegyensúlyozottabb hatékonysági profilt mutatott, mint a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 110 mikrogramm adagban. Ugyanennek a vizsgálatnak a 6-hetes és 12-hetes post-hoc analízise, valamint a 6-hetes HPA tengely (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) biztonságossági vizsgálat alátámasztotta a napi egyszeri 110 mikrogramm adagban alkalmazott flutikazon-furoát orrspray hatékonyságát.

Egy hathetes vizsgálatban, amelyben a flutikazon-furoát orrspray napi egyszeri 110 mikrogrammos adagjának 2-11 éves gyermekek mellékvese funkciójára gyakorolt hatását értékelték, nem találtak jelentősebb hatást a 24 órás szérum kortizol profilra, placebóval összehasonlítva.

Egy randomizált, kettős-vak, párhuzamos-csoportos, multicentrikus, egy éves időtartamú, placebo-kontrollos klinikai növekedési vizsgálat testmagasságméréssel értékelt a napi 110 mikrogramm flutikazon-furoát orrspray-nek a növekedés ütemére gyakorolt hatását 474, prepubertás korú gyermeknél (5-7,5 éves lányok és 5-8,5 éves fiúk). Az 52 hetes kezelési időszak során az átlagos növekedési ütem alacsonyabb (5,19 cm/év) volt a flutikazon-furoátot kapó betegek körében, mint a placebo esetén (5,46 cm/év). A kezelés által okozott átlagos különbség $-0,27$ cm/év volt [95% CI $-0,48$ to $-0,06$].

Gyermekek szezonális és perenniális allergiás rhinitise (6 éves kor alatt)

Biztonságossági és hatékonysági vizsgálatokat összesen 271, olyan 2-5 éves korú betegen végeztek, akik szezonális vagy perenniális allergiás rhinitisben egyaránt szenvedtek. Közülük 176-an kaptak flutikazon-furoátot.

A biztonságosság és hatékonyság ebben a korcsoportban még nem teljesen tisztázott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A flutikazon-furoát nem szívódik fel teljes mértékben, és kifejezett first-pass metabolizmuson megy keresztül a májban és a bélben, ennek eredményeként elhanyagolható a szisztémás expozíció. Naponta egyszer 110 mikrogramm intranazális adása nem vezet jellemzően mérhető plazmakoncentrációk kialakulásához (< 10 pg/ml). Az intranazális flutikazon-furoát abszolút biohasznosulása $0,50\%$, vagyis 110 mikrogramm alkalmazása után kevesebb mint 1 mikrogramm flutikazon-furoát van a szisztémás keringésben (lásd 4.9 pont).

Eloszlás

A flutikazon-furoát plazmafehérje-kötődése nagyobb mint 99% . A flutikazon-furoát eloszlása jelentős, megoszlási térfogata egyensúlyi állapotban átlagosan 608 liter.

Biotranszformáció

A flutikazon-furoát gyorsan eltűnik a szisztémás keringésből (a teljes plazma clearance $58,7$ l/óra),

elsődlegesen a citokróm P450 CYP3A4 enzimen történő hepatikus metabolizmusnak köszönhetően, melynek révén inaktív 17 β -karboxil metabolit (GW694301X) keletkezik. A metabolizmus fő útvonala az S-fluorometil-karboxil csoport hidrolízise volt, melynek révén a 17 β -karboxilsav metabolit képződött. In vivo vizsgálatok nem igazolták a furoát rész lehasadását, így flutikazon képződését.

Elimináció

Eliminációja elsődlegesen a széklettel történik orális és intravénás alkalmazást követően, ami jelzi a flutikazon-furoát és metabolitjai epével történő kiválasztódását. Intravénás adást követően az eliminációs fázis felezési ideje átlagosan 15,1 óra. A vizelettel kiválasztott mennyiség orális és intravénás alkalmazást követően sorrendben kb. 1%, ill. 2%.

Gyermekek

A betegek többségénél 110 mikrogramm napi egyszeri intranazális adását követően nincs mérhető plazmakoncentráció (< 10 pg/ml). Mérhető szinteket 110 mikrogramm napi egyszeri intranazális adását követően a gyermekkorú betegek kevesebb, mint 15,1%-ánál, 55 mikrogramm napi egyszeri intranazális adását követően csak kevesebb, mint 6,8%-ánál figyeltek meg. Nem volt bizonyíték arra, hogy kisebb gyermekeknél (6 éves kor alatt) magasabb mérhető flutikazon-furoát plazmaszintek alakulnának ki. Azoknál a betegeknél, akiknél 55 mikrogramm adagnál mérhető szintek voltak, a medián flutikazon-furoát koncentráció a 2-5 éveseknél 18,4 pg/ml, a 6-11 éveseknél 18,9 pg/ml volt. Azoknál a betegeknél, akiknél 110 mikrogramm adagnál mérhető szintek voltak, a medián koncentráció a 2-5 éveseknél 14,3 pg/ml, a 6-11 éveseknél 14,4 pg/ml volt. Ezek az értékek hasonlóak a fenőttekéhez (12 éves kor felett), akiknél 55 mikrogramm, ill. 110 mikrogramm adagnál mérhető szintek esetén a medián koncentráció 15,4 pg/ml, ill. 21,8 pg/ml volt.

Időskor

Csak kisszámú időskorú beteg farmakokinetikai adatai állnak rendelkezésre (≥ 65 éves, $n = 23/872$; 2,6%). Nem volt bizonyíték arra, hogy időskorúakban gyakrabban alakulnának ki mérhető flutikazon-furoát plazmaszintek, mint fiatalabb betegeknél.

Vesekárosodás:

A flutikazon-furoát intranazális adagolást követően nem mutatható ki egészséges önkéntesek vizeletében. Az alkalmazott adag kevesebb mint 1%-a ürül a vizelettel, ezért a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a flutikazon-furoát farmakokinetikáját.

Májkárosodás:

Nincs az intranazális flutikazon-furoát alkalmazásával kapcsolatos adat májkárosodásban szenvedő betegek esetén. Adatok állnak rendelkezésre a flutikazon-furoát (flutikazon-furoátként vagy flutikazon-furoát/vilanterolként) májkárosodásban szenvedő betegeknél végzett inhalációs alkalmazásáról, amely releváns az intranazális alkalmazás vonatkozásában is. Egy egyszeri 400 mikrogramm orálisan inhalált flutikazon-furoát adaggal közepesen súlyos (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálatban, az egészséges önkéntesekhez viszonyítva a betegeken megemelkedett a C_{max} (42%) és az $AUC_{(0-\infty)}$ (172%), valamint mérsékelten csökkent a kortizolszint (átlagosan 23%-kal). Orálisan inhalált flutikazon-furoát/vilanterol 7 napi ismételt adagolását követően (átlagban, az $AUC_{(0-24)}$ változásában kifejezve kétszeres) emelkedést figyeltek meg a flutikazon-furoát szisztémás expozíciójában közepesen súlyos, illetve súlyos (Child-Pugh B vagy C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél, egészséges alanyokkal összehasonlítva. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél megfigyelt flutikazon-furoát (flutikazon-furoát/vilanterol 200/25 mikrogramm) szisztémás expozíció emelkedéssel kapcsolatban átlagban 34%-os szérumszint csökkenést figyeltek meg, egészséges alanyokkal összehasonlítva. Súlyos májkárosodásban szenvedőknél (flutikazon-furoát/vilanterol 100/12,5 mikrogramm) nem észleltek a szérumszintre gyakorolt hatást. Ezen megfigyelések alapján, ebben a betegpopulációban a 110 mikrogramm intranazális flutikazon-furoát alkalmazása után előzetesen várható átlagos expozíció előre láthatólag nem okoz kortizol szuppressziót.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az általános toxikológiai vizsgálatok eredményei hasonlóak voltak a többi glükokortikoidoknál találtakéhoz, és a fokozott farmakológiai aktivitással voltak összefüggésben. Nem valószínű, hogy ezek az eredmények klinikai jelentőséggel bírnak, mivel az ajánlott adagok alkalmazása esetén minimális a szisztémás expozíció. A konvencionális genotoxicitási tesztekben a flutikazon-furoát nem mutatott genotoxikus hatásokat. Továbbá, két, patkányokon és egereken végzett kétéves inhalációs vizsgálatban nem találtak a kezeléssel összefüggő tumor-incidencia fokozódást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes glükóz
Diszpergálható cellulóz
Poliszorbát 80
Benzalkónium-klorid
Dinátrium-edetát
Tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év
Felhasználhatóság felbontás után: 2 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!
Függőleges helyzetben tárolandó!
Mindig legyen rajta a védőkupak.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14,2 ml adagolópumpával ellátott, 1 vagy 3 típusú, borostyán színű üvegpalackban.

A gyógyszer háromféle kiszerelésben kerül forgalomba: 1 üveg mely 30, 60 vagy 120 adag sprayt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindenegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Ltd

2017.08.18.
EMA/H/C/0770/IAIN/34

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. január 11.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. december 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu>) található.