

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AVAMYS 27,5 μικρογραμμάρια/ψεκασμό,
ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Με κάθε ψεκασμό απελευθερώνονται 27,5 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουτিকাζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα.

Λευκό εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Avamys ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (6 ετών και άνω)

Το Avamys ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (12 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι δύο ψεκασμοί (27,5 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουτিকাζόνης ανά ψεκασμό) σε κάθε ρουθούνη άπαξ ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση: 110 μικρογραμμάρια).

Μόλις επιτευχθεί επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων, η μείωση της δόσης σε ένα ψεκασμό σε κάθε ρουθούνη (συνολική ημερήσια δόση: 55 μικρογραμμάρια) μπορεί να είναι αποτελεσματική ως θεραπεία συντήρησης.

Παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένας ψεκασμός (27,5 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουτিকাζόνης ανά ψεκασμό) σε κάθε ρουθούνη άπαξ ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση: 55 μικρογραμμάρια).

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στον έναν ψεκασμό σε κάθε ρουθούνη άπαξ ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση: 55 μικρογραμμάρια) μπορούν να λαμβάνουν δύο ψεκασμούς σε κάθε ρουθούνη άπαξ ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση: 110 μικρογραμμάρια). Μόλις επιτευχθεί επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων, συνιστάται μείωση της δόσης σε έναν ψεκασμό σε κάθε ρουθούνη άπαξ ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση: 55 μικρογραμμάρια).

Για πλήρες θεραπευτικό όφελος, συνιστάται τακτική, προγραμματισμένη χρήση. Έναρξη της δράσης έχει παρατηρηθεί μόλις 8 ώρες μετά την αρχική χορήγηση. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστεί να περάσουν αρκετές ημέρες θεραπείας για την επίτευξη του μέγιστου οφέλους και ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι τα συμπτώματά του θα βελτιώνονται με τη συνεχή, τακτική χρήση (βλέπε παράγραφο 5.1). Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζεται στην περίοδο που αντιστοιχεί στην έκθεση σε αλλεργιογόνα.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Anamys σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Επι του παρόντος τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2 αλλά δεν είναι δυνατόν να γίνει σύσταση για την δοσολογία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το ρινικό εκνέφωμα Anamys προορίζεται αποκλειστικά για ενδορινική χορήγηση.

Η ενδορινική συσκευή πρέπει να ανακινείται πριν από τη χρήση. Η συσκευή ενεργοποιείται με το πάτημα του κομβίου απελευθέρωσης του εκνεφώματος για τουλάχιστον έξι φορές (μέχρι να παρατηρηθεί ένα λεπτό εκνέφωμα), ενώ κρατάτε τη συσκευή σε όρθια θέση. Η εκ νέου προετοιμασία της συσκευής προς χρήση (περίπου 6 ψεκασμοί μέχρι να παρατηρηθεί ένα λεπτό εκνέφωμα) είναι απαραίτητη μόνο εάν το καπάκι δεν είναι τοποθετημένο στη θέση του για 5 ημέρες ή όταν η ενδορινική συσκευή δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 30 ημέρες ή περισσότερο.

Η συσκευή θα πρέπει να καθαρίζεται μετά από κάθε χρήση και να τοποθετείται το καπάκι.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συστηματικές δράσεις των κορτικοστεροειδών

Μπορεί να παρατηρηθούν οι συστηματικές δράσεις των ρινικών σκευασμάτων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που λαμβάνονται για παρατεταμένες περιόδους. Αυτές οι δράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανισθούν από ότι με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή και μπορεί να ποικίλουν μεταξύ ασθενών και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων κορτικοστεροειδών. Δυνητικές συστηματικές επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη, γλαύκωμα και σπανιότερα, μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων συμπεριφοράς περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερκινητικότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα στα παιδιά).

Η θεραπεία με ρινικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών σε μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική καταστολή των επινεφριδίων. Εάν υπάρχει ένδειξη για χρήση μεγαλύτερων δόσεων από τις συνιστώμενες, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης κάλυψης με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε περιόδους πίεσης ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης. Τα 110 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουτικαζόνης άπαξ ημερησίως δεν σχετίστηκαν με καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων σε ενήλικες, εφήβους ή παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η δόση της ενδορινικής χορηγούμενης φουροϊκής φλουτικαζόνης πρέπει να μειώνεται στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων της ρινίτιδας. Όπως με όλα τα ενδορινικά κορτικοστεροειδή, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το συνολικό συστηματικό φορτίο των κορτικοστεροειδών, όταν συγχρησιμοποιούνται ταυτόχρονα άλλα σχήματα κορτικοστεροειδών.

Αν υπάρχει κάποιος λόγος να πιστεύουμε ότι η λειτουργία των επινεφριδίων είναι μειωμένη, πρέπει να ληφθεί μέριμνα κατά τη μετάταξη ασθενών από συστηματική θεραπεία με στεροειδή στη φουροϊκή φλουτικαζόνη.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενή σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Καθυστέρηση της ανάπτυξης

Σε παιδιά που λάμβαναν ρινικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών σε εγκεκριμένες δόσεις, έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης. Μία μείωση στην ταχύτητα ανάπτυξης παρατηρήθηκε σε παιδιά που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη 110 μικρογραμμάρια ημερησίως για ένα έτος (βλέπε παράγραφο 4.8 και παράγραφο 5.1). Επομένως, τα παιδιά θα πρέπει να διατηρούνται στην χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση, η οποία παρέχει ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με ρινικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών. Εάν επιβραδύνεται η ανάπτυξη, πρέπει να επανεξετάζεται η θεραπεία με σκοπό τη μείωση της δόσης του ρινικού σκευάσματος κορτικοστεροειδούς εάν είναι δυνατόν, στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Επιπλέον, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε ειδικό παιδίατρο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς σε ριτοναβίρη

Η ταυτόχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε φουροϊκή φλουτικαζόνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Anavys υπόκειται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης δίοδου, επομένως η συστηματική έκθεση της ενδορρινικής φουροϊκής φλουτικαζόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο είναι πιθανόν να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη συχνότητα συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP3A

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη αποβάλλεται ταχέως μέσω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης δίοδου με τη διαμεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 3A4.

Με βάση τα δεδομένα από ένα άλλο γλυκοκορτικοειδές (προπιονική φλουτικαζόνη), το οποίο μεταβολίζεται από το CYP3A4, η συγχορήγηση με ριτοναβίρη δεν συνιστάται εξαιτίας του κινδύνου αυξημένης συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτικαζόνη.

Συνιστάται προσοχή όταν η φουροϊκή φλουτικαζόνη συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A περιλαμβανομένων προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη καθώς αναμένεται αύξηση του κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, στην οποία περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης της ενδορρινικά χορηγούμενης φουροϊκής φλουτικαζόνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, αναφέρθηκαν περισσότερα άτομα με μετρήσιμες συγκεντρώσεις φουροϊκής φλουτικαζόνης στην ομάδα της κετοконаζόλης (6 από τα 20 άτομα) έναντι του εικονικού φαρμάκου (1 στα 20 άτομα). Αυτή η μικρή αύξηση της έκθεσης δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στα 24ωρα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό μεταξύ των δύο ομάδων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα, τα γλυκοκορτικοειδή έχουν δείξει να επάγουν δυσπλασίες, περιλαμβανομένου του λυκοστόματος και της επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Αυτό δεν είναι πιθανόν να έχει σχέση με τις συνιστώμενες ρινικές δόσεις στους ανθρώπους οι οποίες οδηγούν σε ελάχιστη συστηματική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.2). Η φουροϊκή φλουτικαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν τα οφέλη για τη μητέρα αντισταθμίζουν τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβryo ή το παιδί.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φουροϊκή φλουτικαζόνη μετά από ρινική χορήγηση εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η χορήγηση φουροϊκής φλουτικαζόνης σε γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα γονιμότητας σε ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Anamys δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουροϊκή φλουτικαζόνη είναι επίσταξη, έλκος ρινός και κεφαλαλγία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1000 ασθενείς).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπήρχαν πάνω από 2700 ασθενείς που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη σε μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για εποχιακή και ολοετή αλλεργική ρινίτιδα. Παιδιατρική έκθεση στη φουροϊκή φλουτικαζόνη σε μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε εποχική και ολοετή αλλεργική ρινίτιδα περιλάμβανε 243 ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών, 790 ασθενείς ηλικίας 6 έως <12 ετών και 241 ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών.

Για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μεγάλες κλινικές δοκιμές.

Για την ταξινόμηση των συχνοτήτων, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη: Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$, Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, του αγγειοοιδήματος, του εξανθήματος και της κνίδωσης.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	

Μη γνωστές	Παροδικές οφθαλμικές αλλοιώσεις (βλέπε Κλινική εμπειρία), Όραση θολή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	*Επίσταξη
Συχνές	Έλκος ρινός, δύσπνοια**
Όχι συχνές	Ριναλγία, ρινική δυσφορία (περιλαμβανομένου του ρινικού καύσου, ρινικού ερεθισμού και ρινικής ευαισθησίας), ρινική ξηρότητα
Πολύ σπάνιες	Διάτρηση του ρινικού διαφράγματος
Μη γνωστές	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (Παιδιά)	
Μη γνωστές	***Επιβράδυνση της ανάπτυξης (βλέπε Κλινική εμπειρία).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επίσταξη

*Η επίσταξη ήταν γενικά ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Σε ενήλικες και εφήβους, η επίπτωση της επίσταξης ήταν υψηλότερη σε μακροχρόνια χρήση (περισσότερες από 6 εβδομάδες) απ' ό,τι σε βραχύχρονη χρήση (έως 6 εβδομάδες).

Συστηματικές δράσεις

Τα ρινικά κορτικοστεροειδή μπορεί να εμφανίσουν συστηματικές δράσεις, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες περιόδους (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε παιδιά που λαμβάνουν ρινικά κορτικοστεροειδή έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης.

**Οι περιπτώσεις δύσπνοιας αναφέρθηκαν σε περισσότερο από 1% των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με φουροϊκή φλουτικαζόνη. παρόμοια ποσοστά παρατηρήθηκαν επίσης στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια σε παιδιά κάτω των 6 ετών δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι παρόμοια με εκείνα στον ενήλικο πληθυσμό.

Επίσταξη

* Σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες διάρκειας έως 12 εβδομάδων, η επίπτωση της επίσταξης ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Καθυστερημένη ανάπτυξη

***Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας ενός έτους που αξιολόγησε την ανάπτυξη σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας τα οποία ελάμβαναν 110 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουτικαζόνης άπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε μία μέση διαφορά στη θεραπεία -0,27 cm ανά έτος στην ταχύτητα ανάπτυξης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs (για την Κύπρο).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη βιοδιαθεσιμότητας, χορηγήθηκαν ενδορρινικώς δόσεις έως 2.640 μικρογραμμάρια ημερησίως επί τρεις ημέρες χωρίς να παρατηρηθούν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η οξεία υπερδοσολογία δεν είναι πιθανό να απαιτήσει οποιαδήποτε θεραπεία εκτός από παρακολούθηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός δράσης:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ρινικά παρασκευάσματα, κορτικοστεροειδή, κωδικός ATC: R01AD12

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη είναι ένα συνθετικό τριφθοριούχο κορτικοστεροειδές με πολύ υψηλή συγγένεια προς τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών και ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Εποχική αλλεργική ρινίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χορήγηση 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης μέσω ρινικού εκνεφώματος άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά τα ρινικά συμπτώματα (ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, πταρμοί και ρινικός κνησμός) και τα οφθαλμικά συμπτώματα (κνησμός/αίσθημα καύσου, δακρύρροια και ερυθρότητα των οφθαλμών) και στις 4 μελέτες που διεξήχθησαν. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε επί 24ώρου βάσεως κατά την περίοδο θεραπείας με χορήγηση άπαξ ημερησίως.

Η έναρξη του θεραπευτικού οφέλους παρατηρήθηκε μόλις 8 ώρες μετά την αρχική χορήγηση, ενώ περαιτέρω βελτίωση παρατηρήθηκε για αρκετές ημέρες μετά.

Το ρινικό εκνέφωμα φουροϊκής φλουτικαζόνης βελτίωσε σημαντικά την αντίληψη των ασθενών για τη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία, καθώς και τη σχετιζόμενη με τη συγκεκριμένη νόσο ποιότητα της ζωής τους (Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής των ασθενών με ρινοεπιπεφυκίτιδα - RQLQ) και στις 4 μελέτες που διεξήχθησαν.

Ολοετής αλλεργική ρινίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η χορήγηση 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά τα ρινικά συμπτώματα καθώς και την αντίληψη των ασθενών για τη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία, έναντι του εικονικού φαρμάκου και στις τρεις μελέτες που διεξήχθησαν.

Η χορήγηση 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά τα οφθαλμικά συμπτώματα καθώς και τη σχετιζόμενη με τη συγκεκριμένη νόσο ποιότητα ζωής των ασθενών (RQLQ) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε μία μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε επί 24ώρου βάσεως κατά την περίοδο θεραπείας με χορήγηση άπαξ ημερησίως.

Σε μία μελέτη διάρκειας δύο ετών που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την οφθαλμική ασφάλεια της φουροϊκής φλουτικαζόνης (110 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως σε ενδορινικό εκνέφωμα), ενήλικες και έφηβοι με ολοετή αλλεργική ρινίτιδα, έλαβαν είτε φουροϊκή φλουτικαζόνη (n=367) είτε εικονικό φάρμακο (n=181). Τα κύρια αποτελέσματα [χρόνος ως προς την αύξηση της οπίσθιας υποκάψιας θολερότητας ($\geq 0,3$ από την βασική τιμή στο Lens Opacities Classification System, Έκδοση III (LOCS III βαθμού)) και ο χρόνος ως προς την αύξηση της ενδοφθαιμικής πίεσης (IOP, ≥ 7 mmHg από τη βασική τιμή)] δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι αυξήσεις στην οπίσθια υποκάψια θολερότητα ($\geq 0,3$ από τη βασική τιμή) ήταν πιο συχνές στα άτομα που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη 110 μικρογραμμάρια [14 (4%)] έναντι του εικονικού φαρμάκου [4 (2%)] και ήταν παροδικής φύσης για δέκα άτομα στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης και για δύο άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι αυξήσεις στην IOP (≥ 7 mmHg από τη βασική τιμή) ήταν συχνότερες σε άτομα που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη 110 micrograms: 7 (2%) για την φουροϊκή

φλουτικαζόνη 110 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως και 1 (<1%) για το εικονικό φάρμακο. Οι εκδηλώσεις αυτές ήταν παροδικής φύσης για έξι άτομα στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης και για ένα άτομο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις εβδομάδες 52 και 104, 95% των ατόμων και στις δύο θεραπευτικές ομάδες είχαν τιμές οπίσθιας υποκάψιας θολερότητας εντός $\pm 0,1$ των βασικών τιμών για κάθε οφθαλμό και στην εβδομάδα 104, $\leq 1\%$ των ατόμων και στις δύο θεραπευτικές ομάδες είχαν $\geq 0,3$ αύξηση από τη βασική τιμή στην οπίσθια υποκάψια θολερότητα. Στις εβδομάδες 52 και 104, η πλειονότητα των ατόμων (>95%) είχαν τιμές IOP εντός ± 5 mmHg της βασικής τιμής. Οι αυξήσεις στην οπίσθια υποκάψια θολερότητα ή IOP δεν συνοδεύονταν από καμία ανεπιθύμητη ενέργεια καταρράκτη ή γλαύκωμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Εποχική και ολοετής αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά:

Η παιδιατρική δοσολογία βασίζεται στην εκτίμηση δεδομένων αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικό πληθυσμό με αλλεργική ρινίτιδα.

Στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα, η χορήγηση 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως ήταν αποτελεσματική, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της χορήγησης 55 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου σε κανένα καταληκτικό σημείο.

Στην ολοετή αλλεργική ρινίτιδα, η χορήγηση 55 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως επέδειξε σταθερότερο προφίλ αποτελεσματικότητας από τη χορήγηση 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως σε διάστημα θεραπείας 4 εβδομάδων. Η post-hoc ανάλυση στις 6 και 12 εβδομάδες στην ίδια μελέτη, καθώς και η διάρκειας 6 εβδομάδων μελέτη ασφάλειας ως προς τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων υποστήριξαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως.

Μια μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων που αξιολόγησε την επίδραση της χορήγησης 110 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικαζόνης με ρινικό εκνέφωμα άπαξ ημερησίως στη λειτουργία των επινεφριδίων σε παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών έδειξε ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα 24ωρα επίπεδα κορτιζόλης ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική, διάρκειας ενός έτους ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη της ανάπτυξης, αξιολόγησε την δράση του ρινικού εκνεφώματος φουροϊκής φλουτικαζόνης, 110 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως στην ταχύτητα ανάπτυξης σε 474 παιδιά προεφηβικής ηλικίας (ηλικίας 5 έως 7,5 ετών για τα κορίτσια και ηλικίας 5 έως 8,5 για τα αγόρια) με σταδιομετρία. Η μέση ταχύτητα ανάπτυξης στις 52 εβδομάδες θεραπείας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη (5,19 cm/έτος) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (5,46 cm/έτος). Η μέση διαφορά στη θεραπεία ήταν -0,27 cm ανά έτος [95% CI -0,48 έως -0,06].

Εποχική και ολοετής αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά (κάτω των 6 ετών):

Μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, τόσο σε εποχική όσο και σε ολοετή αλλεργική ρινίτιδα διεξήχθησαν συνολικά σε 271 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 5 ετών, από τους οποίους οι 176 έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτή την ομάδα δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη υποβάλλεται σε ατελή απορρόφηση και εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ και το έντερο με αποτέλεσμα αμελητέα συστηματική έκθεση. Η ενδορρινική χορήγηση 110 μικρογραμμάρων άπαξ ημερησίως δεν οδηγεί συνήθως σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (< 10 pg/ml). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ενδορρινικώς χορηγούμενης φουροϊκής φλουτικαζόνης είναι 0,50%, έτσι ώστε λιγότερο από 1 μικρογραμμάριο φουροϊκής φλουτικαζόνης θα είναι συστηματικά διαθέσιμο μετά τη χορήγηση 110 μικρογραμμάρων (βλέπε παράγραφο 4.9).

Κατανομή

Η σύνδεση της φουροϊκής φλουτικάζονης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μεγαλύτερη από 99%. Η φουροϊκή φλουτικάζονη κατανέμεται ευρέως με όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 608 l κατά μέσο όρο.

Βιομετασχηματισμός

Η φουροϊκή φλουτικάζονη αποβάλλεται ταχέως (ολική κάθαρση από το πλάσμα 58,7 l/h) από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού στον ανενεργό μεταβολίτη 17β-καρβοξυλικού οξέος (GW694301X), από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Η κύρια οδός μεταβολισμού ήταν η υδρόλυση του S-φθορομεθυλο καρβοθειοϊκού για τον σχηματισμό του μεταβολίτη 17β-καρβοξυλικού οξέος. Μελέτες in vivo δεν αποκάλυψαν ενδείξεις διάσπασης της φουροϊκής ομάδας για τον σχηματισμό φλουτικάζονης.

Απέκκριση

Η απέκκριση έγινε κυρίως μέσω των κοπράνων μετά από χορήγηση από του στόματος και ενδοφλεβίως, ενδεικτική της αποβολής της φουροϊκής φλουτικάζονης και των μεταβολιτών της μέσω της χολής. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση ημιζωή της φάσης απέκκρισης ήταν 15,1 ώρες. Η απέκκριση μέσω των ούρων αντιστοιχούσε στο 1% και 2% περίπου της δόσης από του στόματος και ενδοφλεβίως, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην πλειονότητα των ασθενών, η φουροϊκή φλουτικάζονη δεν είναι ποσοτικά προσδιορίσιμη (< 10 pg/ml) μετά από ενδορρινική χορήγηση 110 μικρογραμμάρων άπαξ ημερησίως. Προσδιορίσιμα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 15,1 % των παιδιατρικών ασθενών μετά από ενδορρινική χορήγηση 110 μικρογραμμάρων άπαξ ημερησίως και σε ποσοστό μόλις 6,8% των παιδιατρικών ασθενών μετά από χορήγηση 55 μικρογραμμάρων άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για υψηλότερα προσδιορίσιμα επίπεδα φουροϊκής φλουτικάζονης σε παιδιά μικρότερης ηλικίας (κάτω των 6 ετών). Οι μέσες συγκεντρώσεις της φουροϊκής φλουτικάζονης σε αυτούς τους ασθενείς με μετρήσιμα επίπεδα στα 55 μικρογραμμάρια ήταν 18,4 pg/ml και 18,9 pg/ml για 2-5 ετών και 6-11 ετών, αντίστοιχα. Στα 110 μικρογραμμάρια, οι μέσες συγκεντρώσεις σε αυτούς τους ασθενείς με μετρήσιμα επίπεδα, ήταν 14,3 pg/ml και 14,4 pg/ml για 2-5 ετών και 6-11 ετών αντίστοιχα. Οι τιμές ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (12+), ενώ οι μέσες συγκεντρώσεις σε αυτούς τους ασθενείς με μετρήσιμα επίπεδα ήταν 15,4 pg/ml και 21,8 pg/ml στα 55 μικρογραμμάρια και 110 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν μόνο από λίγους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας \geq 65 ετών, n=23/872, 2,6 %). Δεν υπήρξαν ενδείξεις για υψηλότερη επίπτωση ασθενών με προσδιορίσιμες συγκεντρώσεις φουροϊκής φλουτικάζονης στην ομάδα των ηλικιωμένων έναντι των ασθενών μικρότερης ηλικίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φουροϊκή φλουτικάζονη δεν εντοπίζεται στα ούρα υγιών εθελοντών μετά από ενδορρινική χορήγηση. Λιγότερο από το 1 % του σχετιζόμενου με τη δόση υλικού αποβάλλεται με τα ούρα και συνεπώς, τυχόν νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικάζονης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ενδορρινικώς χορηγούμενη φουροϊκή φλουτικάζονη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μετά από χορήγηση εισπνεόμενης φουροϊκής φλουτικάζονης (ως φουροϊκή φλουτικάζονη ή φουροϊκή φλουτικάζονη/βιλαντερόλη) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που ισχύουν επίσης και για την ενδορρινική χορήγηση. Σε μια μελέτη, η χορήγηση μίας δόσης 400 μικρογραμμάρων φουροϊκής φλουτικάζονης μέσω εισπνοής από το στόμα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) οδήγησε σε αυξημένη C_{max} (42 %) και AUC(0- ∞) (172 %) και σε μέτρια (κατά προσέγγιση 23 %) μείωση των επιπέδων κορτιζόλης στους συγκεκριμένους ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Μετά από

επαναλαμβανόμενη χορήγηση από το στόμα εισπνεόμενης φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης για 7 ημέρες, υπήρξε μια αύξηση στην συστηματική έκθεση σε φουροϊκή φλουτικαζόνη (κατά μέσο όρο δύο φορές, όπως μετρήθηκε μέσω της AUC₍₀₋₂₄₎) σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η αύξηση στη συστηματική έκθεση σε φουροϊκή φλουτικαζόνη από μόνον με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 200/25 μικρογραμμάρια) συσχετίστηκε με μια μέση μείωση 34% της κορτιζόλης στον ορό σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν υπήρχε καμία επίδραση στα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 100/12,5 μικρογραμμάρια). Με βάση αυτά τα ευρήματα, η μέση αναμενόμενη έκθεση σε 110 μικρογραμμάρια ενδορρινικώς χορηγούμενης φουροϊκής φλουτικαζόνης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν αναμένεται να οδηγήσει σε καταστολή της κορτιζόλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα σε γενικές τοξικολογικές μελέτες ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν με άλλα γλυκοκορτικοειδή και σχετίζονται με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι πιθανόν να έχουν σχέση με τις συνιστώμενες ρινικές δόσεις στους ανθρώπους οι οποίες οδηγούν σε ελάχιστη συστηματική έκθεση. Δεν έχουν παρατηρηθεί γονοτοξικές επιδράσεις της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας. Επιπλέον, δεν υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα των όγκων σχετιζόμενες με την θεραπεία σε μελέτες δύο ετών με εισπνοές σε αρουραίους και ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκόζη άνυδρη
Διαλυτή κυτταρίνη
Πολυσορβικό 80
Βενζαλκόνιο χλωριούχο
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Ύδωρ κεκαθαρισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Διάρκεια ζωής από το πρώτο άνοιγμα: 2 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
Φυλάσσεται σε όρθια θέση.
Διατηρείται πάντα με το καπάκι.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

14,2 ml Τύπου I ή Τύπου III φιάλη (γυάλινη) χρώματος σκούρου πορτοκαλί, εφοδιασμένη με δοσομετρική αντλία ψεκασμού.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες τριών μεγεθών: 1 φιάλη 30, 60 ή 120 ψεκασμών.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24, Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουαρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02 Απριλίου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>