

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVAMYS 27,5 micrograme/puf, spray nazal suspensie

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare puf eliberează furoat de fluticazonă 27,5 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Spray nazal, suspensie.

Suspensie de culoare albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Avamys este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani sau peste).

Avamys este indicat pentru tratamentul simptomelor rinitei alergice.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

#### Adulți și adolescenți (cu vârste de 12 ani sau mai mult)

Doza de inițiere recomandată este de două pufuri (27,5 micrograme furoat de fluticazonă per puf) în fiecare nară, o dată pe zi (doza totală zilnică, 110 micrograme).

După obținerea unui control adecvat al simptomelor, reducerea dozei la un singur puf în fiecare nară (doza totală zilnică, 55 micrograme) poate fi eficace ca tratament de întreținere.

Creșterea dozei trebuie să se facă treptat, până la doza minimă la care se menține un control eficace al simptomelor.

#### Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani)

Doza de inițiere recomandată este de un puf (27,5 micrograme furoat de fluticazonă per puf) în fiecare nară, o dată pe zi (doza totală zilnică, 55 micrograme).

Pacienții care nu au un răspuns adecvat la un puf în fiecare nară, o dată pe zi (doza totală zilnică, 55 micrograme) pot utiliza două pufuri în fiecare nară, o dată pe zi (doza totală zilnică, 110 micrograme). După obținerea unui control adecvat al simptomelor, se recomandă reducerea dozei la un singur puf în fiecare nară (doza totală zilnică, 55 micrograme).

Pentru obținerea permanentă a beneficiului terapeutic maxim se recomandă utilizarea după un orar fix. Debutul acțiunii a fost observat cel mai devreme la 8 ore după administrarea dozei inițiale. Totuși, pot fi necesare câteva zile de tratament pentru obținerea beneficiului maxim, iar pacientul trebuie informat cu



privire la faptul că simptomele se vor ameliora prin utilizarea continuă, regulată (vezi pct. 5.1). Durata tratamentului trebuie restricționată la perioada care corespunde expunerii la alergen.

#### Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea Avamys la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Avamys spray nazal este indicat numai pentru administrare nazală.

Dispozitivul intranasal trebuie agitat înainte de utilizare. Dispozitivul se amorsează prin apăsarea butonului care eliberează dozele până la eliberarea a cel puțin 6 pufuri (până la observarea unui nor fin), ținându-se vertical dispozitivul. Reamorsarea dispozitivului (eliberarea a aproximativ 6 pufuri până la observarea unui nor fin) este necesară numai dacă capacul nu este pus timp de 5 zile sau dacă sprayul nazal nu a fost utilizat timp de 30 de zile sau mai mult.

După fiecare utilizare, dispozitivul trebuie curățat și acoperit cu capacul.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Este posibilă apariția unor efecte sistemice ale corticosteroizilor administrați nazal, în special în cazul utilizării prelungite a unor doze mari. Aceste efecte apar mai puțin frecvent decât în cazul utilizării glucocorticoizilor administrați oral și pot varia între pacienți și între diferite medicamente care conțin corticosteroizi. Reacțiile adverse sistemice potențiale pot să includă sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, cataractă, glaucom și mai rar, un tablou clinic de efecte psihologice și de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

Tratamentul cu corticosteroizi nazali în doze mai mari decât cele recomandate poate determina supresie corticosuprarenaliană semnificativă clinic. În cazul în care există indicii de utilizare a unor doze mai mari decât cele recomandate, trebuie avută în vedere administrarea suplimentară sistemică de corticosteroizi în timpul perioadelor de stres sau a intervențiilor chirurgicale electivă. La subiecții adulți, adolescenți sau copii, tratamentul cu furoat de fluticazonă în doză de 110 micrograme o dată pe zi, nu a fost asociat cu supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCSR). Totuși, doza de furoat de fluticazonă administrată nazal trebuie redusă la valoarea minimă cu care se menține un control eficace al simptomelor rinitei. Similar tuturor corticosteroizilor administrați nazal, de fiecare dată când se prescrie în același timp un tratament cu alte forme de corticosteroizi, trebuie luată în considerare încărcarea sistemică totală.

Dacă există orice suspiciune de afectare a funcției corticosuprarenaliene, sunt necesare precauții la trecerea pacienților de la tratamentul cu corticosteroizi administrați sistemic la utilizarea de furoat de fluticazonă.

Tulburări oculare



Corticosteroizii cu administrare nazală și inhalatorie pot determina apariția glaucomului și/sau cataractei. Ca urmare, este necesară monitorizarea atentă a pacienților care prezintă modificări ale acuității vizuale sau antecedente de tensiune intraoculară crescută, glaucom și/sau cataractă.

#### **Întârziere a creșterii**

La copiii tratați cu preparate de corticosteroizi nazali, la dozele recomandate, a fost raportată întârzierea creșterii. La copiii tratați cu furoat de fluticazonă în doză unică zilnică de 110 micrograme, timp de un an, s-a observat o reducere a ritmului de creștere (vezi punctul 4.8 și punctul 5.1). Prin urmare, la copii trebuie administrată cea mai mică doză eficientă posibilă care poate asigura un control adecvat al simptomelor (vezi punctul 4.2). Se recomandă monitorizarea regulată a creșterii copiilor cărora li se administrează tratament prelungit cu corticosteroizi nazali. În cazul în care creșterea este încetinită, tratamentul trebuie reevaluat în scopul reducerii, dacă este posibil, a dozei de corticosteroizi nazali la doza minimă care menține controlul eficient al simptomelor. În plus, trebuie avută în vedere îndrumarea pacientului la un medic specialist pediatru (vezi pct. 5.1).

#### **Pacienți la care se administrează ritonavir**

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu ritonavir din cauza riscului crescut de expunere sistemică la furoat de fluticazonă (vezi pct. 4.5).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Interacțiuni cu inhibitori ai CYP3A4**

Furoatul de fluticazonă are un clearance rapid printr-o metabolizare în proporție mare la primul pasaj hepatic, mediată de citocromul P450 3A4.

Pe baza datelor referitoare la un alt glucocorticoid (propionat de fluticazonă) care este metabolizat de CYP3A4, nu se recomandă administrarea concomitentă cu ritonavir, datorită riscului de expunere sistemică crescută la furoat de fluticazonă.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de furoat de fluticazonă cu inhibitori potenți ai CYP3A4, deoarece nu poate fi exclusă creșterea expunerii sistemice. Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă a furoatului de fluticazonă administrat nazal, concomitent cu ketoconazol, un inhibitor potent al CYP3A4, numărul de subiecți cu concentrații măsurabile de furoat de fluticazonă a fost mai mare în grupul cu ketoconazol (6 din 20 de subiecți), comparativ cu grupul placebo (1 din 20 de subiecți). Această mică creștere a expunerii nu a fost asociată cu o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri în ceea ce privește valorile serice de cortizol din 24 de ore (vezi pct. 4.4).

Datele referitoare la inducția și inhibiția enzimatică sugerează faptul că nu există nici o bază teoretică pentru anticiparea unor interacțiuni metabolice între furoat de fluticazonă la dozele nazale relevante clinic și metabolizarea mediată de citocromul P450 a altor compuși. Din acest motiv, nu au fost efectuate studii pentru investigarea interacțiunilor furoatului de fluticazonă cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Nu există date adecvate privind utilizarea furoatului de fluticazonă la femeile gravide. Rezultatele studiilor efectuate la animale au arătat că glucocorticoizii induc malformații, inclusiv palatoschizis și întârzierea creșterii intrauterine. La om, aceste observații sunt puțin probabil să fie relevante pentru dozele nazale recomandate care determină o expunere sistemică minimă (vezi pct. 5.2). Furoatul de fluticazonă trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile aduse mamei depășesc potențialele riscuri asupra fătului sau nou-născutului.



#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă furoatul de fluticazonă administrat nazal se excretă în laptele matern. Administrarea de furoat de fluticazonă la femei care alăptează trebuie luată în considerare doar dacă beneficiul matern așteptat este mai mare decât orice risc posibil asupra copilului.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Avamys nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### ***Rezumatul profilului de siguranță***

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu furoat de fluticazonă sunt epistaxis, ulceratie nazală și cefalee. Cele mai grave reacții adverse sunt reprezentate de raportări rare de reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți).

#### ***Lista reacțiilor adverse în format tabelar***

Aproximativ 2700 de pacienți au fost tratați cu furoat de fluticazonă în studiile de siguranță și eficacitate efectuate pentru indicațiile de rinită alergică sezonieră și rinită alergică perenă. Expunerea populației pediatrice la furoat de fluticazonă în studii de siguranță și eficacitate efectuate pentru indicațiile de rinită alergică sezonieră și rinită alergică perenă a fost evaluată la 243 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani, 790 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 241 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani.

Pentru stabilirea frecvenței reacțiilor adverse au fost utilizate datele obținute din studii clinice mari. Pentru clasificarea frecvenței de apariție a reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ; foarte rare  $< 1/10000$ .

<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	
Rare	Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie și urticarie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
Frecvente	Cefalee
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	
Cu frecvență necunoscută	Modificări oculare tranzitorii (vezi Experiența clinică)
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	
Foarte frecvente	*Epistaxis
Frecvente	Ulceratii nazale
Mai puțin frecvente	Rinalgie, disconfort nazal (incluzând arsuri nazale, iritație nazală, rinodinie), uscăciune a mucoasei nazale
Foarte rare	Perforație de sept nazal
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (Copii)</i></b>	
Cu frecvență necunoscută	**Întârziere a ritmului de creștere (vezi Experiența clinică)

#### ***Descrierea reacțiilor adverse selectate***

Epistaxis



\*Epistaxisul a fost, în general, de intensitate ușoară până la moderată. La adulți și adolescenți, incidența epistaxisului a fost mai mare în utilizarea pe termen lung (peste 6 săptămâni) decât în cazul utilizării pe termen scurt (până la 6 săptămâni).

#### Efecte sistemice

Pot să apară efecte sistemice în cazul utilizării de corticosteroizi cu administrare nazală, mai ales în cazul prescrierii de doze mari, administrate timp îndelungat (vezi pct. 4.4). La copiii la care s-au administrat intranazal corticosteroizi, a fost raportată întârzierea creșterii.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu a fost bine stabilită. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la copii și adolescenți sunt similare celor observate la populația adultă.

#### Epistaxis

\*În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, cu durată de până la 12 săptămâni, incidența epistaxisului a fost similară la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă și la cei cărora li s-a administrat placebo.

#### Întârzierea creșterii

\*\*Într-un studiu clinic cu durată de un an, de evaluare a creșterii la copii în perioada de pre-pubertate, s-a administrat zilnic furoat de fluticazonă în doză unică de 110 micrograme, fiind observată o diferență medie de -0,27 cm per an a ritmului de creștere în grupul de tratament, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi Eficacitate și siguranță clinică).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct (vezi detaliile mai jos).

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Într-un studiu de biodisponibilitate au fost administrate doze nazale de până la 2640 micrograme pe zi, timp de trei zile, fără a fi observate reacții adverse sistemice (vezi pct. 5.2).

Este improbabil ca supradozajul acut să necesite un alt tratament decât supravegherea.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru administrare nazală, corticosteroizi. Codul ATC: R01AD12

#### Mecanism de acțiune

Furoatul de fluticazonă este un corticosteroid trifluorinat de sinteză care are o afinitate foarte mare pentru receptorul glucocorticoid și are o acțiune antiinflamatorie puternică.



Eficacitate și siguranță clinică

Rinita alergică sezonieră la adulți și adolescenți:

În toate cele 4 studii, furoat de fluticazonă spray nazal, în doză de 110 micrograme o dată pe zi, a ameliorat semnificativ, comparativ cu placebo, simptomele nazale (care au inclus rinoree, congestie nazală, strănut și prurit nazal) și simptomele oculare (care au inclus prurit/arsură, lăcrimare și roșeață oculară). În administrare unică zilnică, eficacitatea s-a menținut pentru toată perioada de dozare de 24 de ore.

Instalarea beneficiului terapeutic a fost observată la numai 8 ore după administrarea inițială, cu o ameliorare suplimentară observată timp de câteva zile după aceea.

În toate cele 4 studii, furoat de fluticazonă spray nazal a crescut semnificativ percepția pacienților asupra răspunsului general la tratament și calitatea vieții pacienților legată de boală (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ).

Rinita alergică perenă la adulți și adolescenți:

În trei studii, furoat de fluticazonă spray nazal, în doză de 110 micrograme o dată pe zi, a ameliorat semnificativ, comparativ cu placebo, simptomele nazale ca și percepția pacienților asupra răspunsului general la tratament.

Într-unul din studii, furoat de fluticazonă spray nazal, în doză de 110 micrograme o dată pe zi, a ameliorat semnificativ, comparativ cu placebo, simptomele oculare, precum și calitatea vieții pacienților legată de boală (RQLQ).

În administrare unică zilnică, eficacitatea s-a menținut pentru toată perioada de dozare de 24 de ore.

Într-un studiu cu durata de doi ani, efectuat pentru evaluarea siguranței oculare a furoatului de fluticazonă (spray nazal, în doză de 110 micrograme administrată o dată pe zi), la copiii și adolescenții cu rinită alergică perenă s-a administrat fie furoat de fluticazonă (n=367), fie placebo (n=181). În ceea ce privește criteriile principale de evaluare [timpul de creștere a opacifierii posterioare subcapsulare ( $\geq 0,3$  față de valoarea inițială la intrarea în studiu, clasificare în acord cu Sistemul de clasificare a opacităților cristalinului - *Lens Opacities Classification System* LOCS, versiunea III (LOCS grad III)) și timpul de creștere a presiunii intraoculare (PIO;  $\geq 7$  mmHg față de valoarea inițială la intrarea în studiu)] nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri. Creșterile opacifierii posterioare subcapsulare ( $\geq 0,3$  față de valoarea inițială la intrarea în studiu) au fost mai frecvente la subiecții tratați cu furoat de fluticazonă în doză de 110 micrograme [14 (4%) comparativ cu placebo [4 (2%)], iar la zece subiecți din grupul tratat cu furoat de fluticazonă și la doi subiecți din grupul la care s-a administrat placebo acestea au fost tranzitorii. Creșterile PIO ( $\geq 7$  mmHg față de valoarea inițială la intrarea în studiu) au fost mai frecvente la subiecții tratați cu furoat de fluticazonă în doză de 110 micrograme: 7 (2%) în cazul administrării de furoat de fluticazonă în doză de 110 micrograme o dată pe zi și 1 (< 1%) în cazul administrării de placebo. La șase subiecți din grupul tratat cu furoat de fluticazonă și la un subiect din grupul la care s-a administrat placebo aceste evenimente au fost tranzitorii. La evaluarea din săptămânile 52 și 104, 95% dintre subiecții din ambele grupuri de studiu au avut valori ale opacifierii posterioare subcapsulare în limita a  $\pm 0,1$  din valorile inițiale la intrare în studiu pentru fiecare ochi, iar la evaluarea din săptămâna 104,  $\leq 1\%$  dintre subiecții din ambele grupuri de studiu au avut creștere a opacifierii posterioare subcapsulare de  $\geq 0,3$  față de valorile inițiale la intrare în studiu. La evaluarea din săptămânile 52 și 104, majoritatea subiecților (>95%) a avut valori ale PIO în limita a  $\pm 5$  mmHg din din valorile inițiale. Creșterile opacifierii posterioare subcapsulare sau ale PIO nu au fost însoțite de niciun eveniment advers de cataractă sau glaucom.

Copii și adolescenți

Rinita alergică sezonieră și perenă la copii:

Doza la copii se bazează pe evaluarea datelor de eficacitate în populația de copii cu rinită alergică.

În rinita alergică sezonieră, furoat de fluticazonă spray nazal, în doză de 110 micrograme o dată pe zi, a fost eficient dar nu au fost observate diferențe semnificative între furoat de fluticazonă spray nazal în doză de 55 micrograme o dată pe zi și placebo asupra nici unui criteriu final de evaluare.

În rinita alergică perenă, furoat de fluticazonă spray nazal în doză de 55 micrograme o dată pe zi a demonstrat un profil mai consecvent de eficacitate comparativ cu doza de 110 micrograme o dată pe zi, în





tratamentul cu durată de 4 săptămâni. În același studiu, analiza post-hoc pentru 6 și 12 săptămâni, precum și studiul de siguranță asupra axului HHCSR cu durată de 6 săptămâni au susținut eficacitatea furoatului de fluticazonă spray nazal în doză de 110 micrograme o dată pe zi.

Un studiu cu durată de 6 săptămâni care a evaluat efectul furoatului de fluticazonă spray nazal în doză de 110 micrograme o dată pe zi asupra funcției corticosuprarenaliene la copii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani a indicat absența unui efect semnificativ asupra profilurilor cortizolului seric pe 24 ore, comparativ cu placebo.

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentric, cu durata de un an, placebo controlat, a evaluat efectul administrării furoatului de fluticazonă sub formă de spray nazal în doză de 110 micrograme o dată pe zi asupra ritmului de creștere la 474 copii aflați în perioada de pre-pubertate (vârsta cuprinsă între 5 și 7,5 ani pentru fete și între 5 și 8,5 ani pentru băieți) prin intermediul stadiometriei. Viteza medie de creștere în cele 52 de săptămâni a fost mai mică la pacienții la care s-a administrat furoat de fluticazonă (5,19 cm/an), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (5,46 cm/an). Diferența medie între grupurile de studiu a fost de -0,27 cm per an [Î 95% -0,48 până la -0,06].

#### Rinita alergică sezonieră și perenă la copii (cu vârste mai mici de 6 ani):

Au fost efectuate studii de siguranță și eficacitate la un total de 271 de pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani care sufereau de rinite alergice sezoniere și perene, din care 176 au fost expuși la furoat de fluticazonă.

Nu au fost net stabilite siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Furoatul de fluticazonă este incomplet absorbit și este metabolizat în proporție mare la primul pasaj hepatic și în intestin, astfel încât expunerea sistemică este neglijabilă. Administrarea nazală a unei doze de 110 micrograme o dată pe zi nu determină în mod obișnuit concentrații plasmatice măsurabile (< 10 pg/ml). Biodisponibilitatea absolută a furoatului de fluticazonă este de 0,50 %, astfel încât mai puțin de 1 microgram de furoat de fluticazonă ar fi disponibil sistemic după administrarea de 110 micrograme (vezi pct. 4.9).

### Distribuție

Legarea furoatului de fluticazonă de proteinele plasmatice este mai mare de 99 %. Furoatul de fluticazonă are o distribuție largă, cu un volum de distribuție la starea de echilibru de 608 l în medie.

### Metabolizare

Furoatul de fluticazonă este rapid eliminat (clearance plasmatic total de 58,7 l/oră) din circulația sistemică, în principal prin metabolizare hepatică, la un metabolit inactiv 17β-carboxilic (GW694301X), de către izoenzima CYP3A4 a citocromului P450. Principala cale de metabolizare a fost hidroliza S-fluorometil carbotioatului la metabolitul acid 17β-carboxilic. Studiile *in vivo* nu au decelat nici un indiciu al clivării fragmentului furoat pentru a forma fluticazonă.

### Eliminare

După administrarea orală și intravenoasă, eliminarea a fost în principal pe cale fecală, ceea ce indică excreția furoatului de fluticazonă și a metabolizilor săi prin bilă. După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică în etapa de eliminare a fost în medie de 15,1 ore. Excreția urinară a fost responsabilă de eliminarea a aproximativ 1 % și 2 % din doza administrată oral, respectiv intravenos.

### Copii și adolescenți

La majoritatea pacienților, furoatul de fluticazonă nu este cuantificabil (< 10 pg/ml) după administrarea nazală a 110 micrograme o dată pe zi. Concentrații cuantificabile au fost observate la 15,1 % dintre pacienții copii după administrarea nazală a 110 micrograme o dată pe zi și la numai 6,8 % dintre pacienții copii după administrarea nazală a 55 micrograme o dată pe zi. Nu s-au înregistrat dovezi ale unor concentrații cuantificabile mai mari de furoat de fluticazonă la copii cu vârsta mai mică (sub 6 ani). Valorile mediane ale concentrațiilor furoatului de fluticazonă la subiecții cu concentrații cuantificabile după administrarea unei



doze de 55 micrograme au fost de 18,4 pg/ml și 18,9 pg/ml pentru vârstele de 2-5 ani, respectiv de 6-11 ani. După administrarea unei doze de 110 micrograme, valorile mediane ale concentrațiilor la subiecții cu concentrații cuantificabile au fost de 14,3 pg/ml și 14,4 pg/ml pentru vârstele de 2-5 ani, respectiv de 6-11 ani. Aceste valori sunt similare celor obținute în cazul adulților și adolescenților (persoane cu vârste de 12 ani sau mai mult), unde valorile mediane ale concentrațiilor la subiecții cu concentrații cuantificabile au fost de 15,4 pg/ml și 21,8 pg/ml pentru dozele de 55 micrograme, respectiv de 110 micrograme.

#### Vârstnici

Date de farmacocinetică au fost obținute numai de la un număr mic de pacienți vârstnici ( $\geq 65$  ani,  $n=23/872$ ; 2,6 %). Nu s-au înregistrat dovezi ale unei incidențe mai mari a pacienților cu concentrații cuantificabile de furoat de fluticazonă la vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri.

#### Insuficiență renală

La voluntari sănătoși s-a observat că, după administrarea nazală, furoatul de fluticazonă nu este detectabil în urină. Mai puțin de 1 % din doza administrată este excretată în urină, motiv pentru care nu este de așteptat ca insuficiența renală să afecteze parametrii farmacocinetici ai furoatului de fluticazonă.

#### Insuficiență hepatică

Nu există date referitoare la administrarea de furoat de fluticazonă pe cale nazală la pacienți cu insuficiență hepatică. Sunt disponibile date cu privire la administrarea pe cale inhalatorie de furoat de fluticazonă (sub formă de furoat de fluticazonă sau furoat de fluticazonă/vilanterol) la subiecți cu insuficiență hepatică, date care sunt aplicabile și pentru administrarea nazală. Un studiu în care a fost administrată inhalator o singură doză de furoat de fluticazonă de 400 micrograme la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a evidențiat creșterea  $C_{max}$  (42 %) și  $ASC(0-\infty)$  (172 %), precum și o reducere modestă (în medie cu 23%) a concentrațiilor de cortizol la pacienți, comparativ cu subiecții sănătoși. Ca urmare a administrării inhalatorii repetate de furoat de fluticazonă/vilanterol timp de 7 zile, s-a observat o creștere a expunerii sistemice la furoat de fluticazonă (în medie, de două ori, măsurată prin  $ASC_{(0-24)}$ ) la subiecți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C), comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterea expunerii sistemice la furoat de fluticazonă la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (furoat de fluticazonă/vilanterol 200/25 micrograme) a fost asociată cu o reducere medie de 34% a cortizolului seric, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu a existat niciun efect asupra cortizolului seric la pacienți cu insuficiență hepatică severă (furoat de fluticazonă/vilanterol 100/12,5 micrograme). Pe baza acestor informații, expunerea medie anticipată la 110 micrograme de furoat de fluticazonă administrat nazal la acest grup de pacienți nu ar fi de așteptat să determine supresia sintezei de cortizol.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Rezultatele studiilor de toxicologie generală au fost similare celor observate la alți glucocorticoizi și sunt asociate cu activitate farmacologică exagerată. Este improbabil ca aceste date să fie relevante la om, având în vedere dozele nazale recomandate, care determină o expunere sistemică minimă. În testele obișnuite de genotoxicitate nu au fost observate efecte genotoxice ale furoatului de fluticazonă. În plus, în studii de inhalare desfășurate pe o perioadă de doi ani la șobolani și șoareci nu au existat creșteri legate de tratament ale incidenței tumorilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glucoză anhidră  
Celuloză dispersabilă  
Polisorbat 80  
Clorură de benزالconiu





Edetat disodic  
Apă purificată

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Perioada de valabilitate după prima utilizare: 2 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra în poziție verticală.

A se păstra întotdeauna acoperit cu capacul.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

14,2 ml, flacon din sticlă de tip I sau tip III de culoare brună, prevăzut cu o pompă gradată de pulverizare.

Medicamentul este disponibil în trei mărimi de ambalaj: 1 flacon a câte 30, 60 sau 120 de pufuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/07/434/001

EU/1/07/434/002

EU/1/07/434/003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 ianuarie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 decembrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

12/2015



Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>