

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AVAMYS 27,5 mikrograma po spreju
Sprej za nos, suspenzija
Flutikazon furoat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (sprej) sadrži 27,5 mikrograma flutikazon furoata.
Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija.
Bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Avamys se primjenjuje u odraslih, adolescenata i djece (od 6 godina i više)

Avamys ima indikaciju u liječenju simptoma alergijskog rinitisa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 i više godina)

Preporučena početna doza je dva spreja jednom na dan (27,5 mikrograma flutikazon furoata po svakom spreju) u svaku nosnicu (ukupna dnevna doza 110 mikrograma).

Nakon postizanja odgovarajuće kontrole simptoma, za efikasno održavanje terapijskog efekta doza se smanjuje na jedan sprej u svaku nosnicu jednom na dan (ukupna dnevna doza 55 mikrograma). Doza treba biti titrirana na najnižu efektivnu dozu sa kojom se kontrola simptoma može održati.

Djeca (6 do 11 godina)

Preporučena početna doza je jedan sprej (27,5 mikrograma flutikazon furoata) u svaku nosnicu jednom na dan (ukupna dnevna doza 55 mikrograma).

Pacijenti kod kojih ne dođe do odgovarajuće reakcije na doziranje od jednog spreja u svaku nosnicu jednom na dan (ukupna dnevna doza 55 mikrograma) mogu primjenjivati dva spreja u svaku nosnicu jednom na dan (ukupna dnevna doza 110 mikrograma). Kada dođe do postizanja odgovarajuće kontrole simptoma, preporučuje se smanjenje doze na jedan sprej u svaku nosnicu jednom na dan (ukupna dnevna doza 55 mikrograma).

Za postizanje potpunog terapijskog efekta preporučuje se redovna primjena prema preporučenom režimu. Početak djelovanja primijećen je već 8 sati nakon početka primjene. Međutim, može biti potrebno nekoliko dana liječenja za postizanje maksimalnog efekta. Potrebno je obavijestiti pacijenta da stalna redovna primjena dovodi do poboljšanja simptoma (vidi poglavlje 5.1). Trajanje liječenja treba biti ograničeno na period koji odgovara izlaganju alergenima.

Djeca ispod 6 godina starosti:

Sigurnost i efikasnost lijeka Avamys u djece ispod 6 godina starosti nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u poglavljima 5.1 i 5.2 ali bez izvedene preporuke za doziranje.

Starije osobe:

Nema potrebe za prilagođavanjem doze u ovoj populaciji (vidi poglavlje 5.2).

Pacijenti s oštećenjem bubrega:

Nema potrebe za prilagođavanjem doze u ovoj populaciji (vidi poglavlje 5.2.)

Pacijenti s oštećenjem jetre:

Nema potrebe za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre.. (vidi poglavlje 5.2).

Način primjene

Avamys, sprej za nos namijenjen je isključivo za intranazalnu primjenu.

Avamys, sprej za nos je potrebno protresti prije upotrebe. Sprej za nos se aktivira pritiskom na dugme sa strane plastičnog spremnika, najmanje šest puta (dok se ne pojavi fina maglica), držeći ga u uspravnom položaju. Ponovna priprema (oko 6 pritisaka na dugme prije nego se vidi fina maglica) je potrebno samo ako zatvarač nije bio zatvoren 5 dana ili se uređaj za intranazalnu primjenu nije upotrebljavao 30 ili više dana.

Nakon svake upotrebe potrebno je uređaj za intranazalnu primjenu očistiti i vratiti zatvarač.

4.3 Kontraindikacije

Avamys je kontraindiciran kod pacijenata koji su preosjetljivi na flutikazon furoat ili neku od pomoćnih komponenti lijeka nabrojanih u poglavlju 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sistemske efekte kortikosteroida

Može doći do pojave sistemskih efekata nazalno primjenjenih kortikosteroida, osobito kod visokih propisanih doza u dužem vremenskom periodu. Mnogo je manja vjerovatnoća da će se to desiti u odnosu na oralne kortikosteroide, te ovi efekti variraju među pojedinim pacijentima i između različitih kortikosteroidnih preparata. Potencijalni sistemski efekti koji se mogu javiti su: Kušingov sindrom, Kušingoidni izgled, adrenalna supresija, zaostajanje u rastu kod djece i adolescenata, katarakta, glaukom i mnogo rijede, širok raspon psiholoških i poremećaja u ponašanju uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresivnost (posebno kod djece).

Liječenje višim dozama nazalno primjenjenih kortikosteroida od preporučenih može imati za posljedicu klinički značajnu adrenalnu supresiju. Ako postoji dokaz o primjeni viših doza od preporučenih, potrebno je razmotriti dodatnu zaštitu od sistemskih kortikosteroida tokom stresnih razdoblja ili hirurških zahvata. Flutikazon furoat 110 mikrograma jednom na dan nije bio povezan sa supresijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) kod osoba odrasle, adolescentske i dječije dobi. Međutim, potrebno je smanjiti intranazalnu dozu flutikazon furoata na najnižu dozu kojom se efikasno održava kontrola simptoma rinitisa. Kao kod svih intranazalnih kortikosteroida, prilikom istovremene primjene ostalih oblika kortikosteroidnog liječenja razmatra se ukupno sistemsko opterećenje kortikosteroidima.

Ukoliko postoji i najmanja sumnja na oštećenje adrenalne funkcije, potreban je oprez prilikom prelaska s liječenja sistemskim steroidima na flutikazon furoat.

Smetnje vida

Smetnje vida mogu biti prijavljene kod sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Ukoliko pacijent ima simptome kao što su zamagljen vid ili druge smetnje vida, potrebno je razmotriti upućivanje pacijenta na pregled oftalmologu na procjenu mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne hiororetinopatije (CSCR) koje su prijavljene nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida

Zaostajanje u rastu

Prijavljeno je zaostajanje u rastu kod djece koja su primila određenu količinu nazalno primjenjenih kortikosteroida pri dozvoljenim dozama. Smanjenje brzine rasta je primjećeno u djece koja su liječena flutikazon furoatom sa 110 mikrograma dnevno za jednu godinu (vidjeti poglavlja 4.8 i 5.1). Dakle, kod primjene na djeci potrebno je održavati najnižu moguću djelotvornu dozu koja pruža adekvatnu kontrolu simptoma (vidjeti poglavlje 4.2). Preporučuje se redovno praćenje rasta djece koja su na

produženom liječenju nazalnim kortikosteroidima. Ukoliko je rast usporen, liječenje je potrebno revidirati s ciljem smanjenja doze nazalnog kortikosteroida, ukoliko je to moguće, na najmanju dozu kojom je moguće održavati efikasnu kontrolu simptoma, te je potrebno razmotriti upućivanje pacijenta specijalisti pedijatra (vidi poglavlje 5.1).

Pacijenti koji primjenjuju ritonavir

Ne preporučuje se istovremena primjena s ritonavinom zbog rizika od povećane sistemske izloženosti flutikazon furoatu (vidi poglavlje 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija sa CYP3A4 inhibitorima

Flutikazon furoat se rapidno izlučuje putem ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru putem citohroma P450 3A4.

Na osnovu podataka o drugom glukokortikoidu (flutikazon propionat), koji se metabolizira putem CYP3A4, ne preporučuje se istovremena primjena s ritonavinom zbog povećanog rizika od sistemske izloženosti flutikazon furoatu.

Potreban je oprez prilikom istovremene primjene flutikazon furoata sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, uključujući proizvode koji sadrže cobicistat zbog povećanog rizika od sistemskih neželjenih dejstava. Istovremena primjena se treba izbjegavati osim u slučaju kada korist prevazilazi potencijalno povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida i u tim slučajevima pacijenti se prate na pojavu sistemskih neželjenih efekata. U ispitivanju interakcija intranazalno primjenjenog flutikazon furoata sa snažnim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom, u grupi na ketokonazolu (6 od 20 osoba) je bilo više osoba s mjerljivim koncentracijama flutikazon furoata u poređenju s placebo (1 od 20 osoba). Ovo malo povećanje u izloženosti nije rezultiralo statistički značajnom razlikom u 24-satnim vrijednostima serumskog kortizola između dvije grupe).

Podaci o indukciji i inhibiciji enzima ukazuju da nema teoretske osnove za očekivanje metaboličkih interakcija između flutikazon furoata i drugih lijekova čiji je metabolizam posredovan citohromom P450 primjenjenog u klinički značajnim intranazalnim dozama. Zato nisu provedena klinička ispitivanja s ciljem istraživanja interakcija flutikazon furoata s drugim lijekovima.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni flutikazon furoata u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da glukokortikoidi izazivaju malformacije, uključujući rascjep nepca i zaostajanje u intrauterinom rastu ploda. Međutim, to se ne smatra relevantnim kod ljudi pri preporučenim nazalno primjenjenim dozama koje imaju za posljedicu minimalnu sistemska izloženost (vidi poglavlje 5.2). Primjena flutikazon furoata u trudnoći dozvoljena je samo ako pozitivni efekti za majku prevazilazi moguće rizike za fetus ili dijete.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nazalno primijenjeni flutikazon furoat u humano majčino mlijeko. Primjena flutikazon furoata kod dojilja dolazi u obzir samo ako je očekivana korist za majku veća od najmanjeg rizika za dijete.

Plodnost

Nema podataka na plodnost u ljudi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Avamys nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva tokom liječenja flutikazon furoatom su epistaksa, ulceracija u nosu i glavobolja. Najozbiljnija neželjena dejstva su rijetko prijavljene reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (manje od 1 slučaja na 1000 pacijenata).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Više od 2700 pacijenata sa sezonskim i cjelogodišnjim alergijskim rinitisom liječeno je flutikazon furoatom u ispitivanjima sigurnosti i djelotvornosti. U ispitivanjima sigurnosti i djelotvornosti u pedijatrijskih pacijenata sa sezonskim i cjelogodišnjim alergijskim rinitisom flutikazon furoatu bilo je izloženo 243 pacijenata u dobi od 12 do < 18 godina, 790 pacijenata u dobi od 6 do < 12 godina te 241 pacijent u dobi od 2 do < 6 godina.

Za određivanje učestalosti neželjenih dejstava korišteni su podaci iz opsežnih kliničkih ispitivanja. Neželjena dejstva su prema učestalosti pojavljivanja razvrstane u sljedeće kategorije: vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$; vrlo rijetko $< 1/10\ 000$.

Poremećaji imunog sistema	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, angioedem, osip i urtikariju
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja
Očni poremećaji	
Nepoznato	Prolazne očne promjene (vidi Klinička iskustva), Zamućen vid (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji respiratornog sistema, mediastinuma i toraksa	
Vrlo često	*Epistaksa
Često	Ulceracija nosa
Manje često	Rinalgija, neugodnosti u nosu (uključujući peckanje nosa, iritacija nosa i osjetljivost nosa), suhoća nosa
Vrlo rijetko	Perforacija nosnog septuma
Muskuloskeletni poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva (Djeca)	
Nepoznato	**Zastoj u rastu (vidi Klinička iskustva)

Opis određenih neželjenih dejstava

Epistaksa

*Epistaksa je generalno bila blagog do umjerenog intenziteta. Kod odraslih i adolescenata, stopa incidencije epistakse bila je viša kod dugotrajne primjene (duže od 6 sedmica) nego u kratkotrajnoj primjeni (do 6 sedmica).

Sistemske efekte

Mogu se javiti sistemski efekti nazalnih kortikosteroida, posebno ako se propisuju u visokim dozama na duži vremenski period (vidi poglavlje 4.4). Kod djece koja koriste nazalne kortikosteride prijavljivano je zaostajanje u rastu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost u djece mlađe od 6 godina nije dobro utvrđena. Učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava primijećenih u pedijatrijskoj populaciji slične su onima u odrasloj populaciji.

Epistaksa

*U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 sedmica, incidencija epistakse bila je slična između pacijenata koji su primali flutikazon furoat i onih koji su primali placebo.

Zaostajanje u rastu

**U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem se ocjenjivao rast djece u pred-pubertetske dobi liječene flutikazon furoatom u dozi od 110 mikrograma jedanput na dan, prosječna razlika u brzini rasta djece liječene flutikazon furoatom iznosila je - 0,27 cm na godinu u poređenu s djecom koja su primala placebo (vidjeti dio 'Klinička djelotvornost i sigurnost').

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U ispitivanju bioraspoloživosti primjenjivana je intranazalna doza do 2640 mikrograma dnevno tokom tri dana bez primijećenih štetnih sistemskih reakcija (vidi poglavlje 5.2).

Akutno predoziranje najvjerovatnije neće zahtijevati niti jednu drugu terapiju osim promatranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Mehanizam djelovanja

Farmakoterapijska grupa: Nazalni preparati, kortikosteroidi.

ATC kod: **R01AD12**

Flutikazon furoat je sintetički trifluorirani kortikosteroid koji posjeduje vrlo visok afinitet za glukokortikoidne receptore te ima snažno protuupalno djelovanje.

Klinička efikasnost i sigurnost

Sezonski alergijski rinitis kod odraslih i adolescenata

U poređenju s placebom, sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat, primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom na dan, značajno smanjuje nazalne simptome rinitisa (koji uključuju curenje iz nosa, začepljenost nosa, kihanje i svrbež nosa) te očne simptome (koji uključuju svrbež/peckanje, suzenje i crvenilo očiju) u sva 4 ispitivanja. Pri primjeni jednom na dan efikasnost je bila održavana tokom čitavog 24-satnog perioda.

Nastupanje terapijskih pozitivnih efekata primijećeno je već 8 sati nakon početka primjene, s daljim poboljšanjem primijećenim u nekoliko sljedećih dana.

Sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat značajno poboljšava pacijentovu percepciju ukupnog odgovora na terapiju te kvalitetu života pacijenta povezanu s bolešću (Upitnik o kvaliteti života povezanog s rinokonjuktivitisom - RQLQ) u sva 4 ispitivanja.

Cjelogodišnji (perenijalni) alergijski rinitis kod odraslih i adolescenata

Sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat, primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom na dan, smanjio je nazalne simptome kao i poboljšao pacijentovu percepciju ukupnog odgovora na terapiju u poređenju s placebom u tri ispitivanja.

Sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat, primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom na dan, značajno je smanjio očne simptome te poboljšao kvalitetu života pacijenta povezanu s bolešću (RQLQ) u poređenju s placebom u jednom ispitivanju.

Efikasnost je održavana tokom čitavih 24 sata intervala među jednokratnim dnevnim doziranjima.

U dvogodišnjoj studiji koja je dizajnirana za procjenu flutikazon furoata na efekat sigurnosti oka (110 mikrograma dnevno intranazalnim sprejom), odrasli i adolescenti sa cjelogodišnjim alergijskim rinitisom su primali flutikazon furoat (n=367) ili placebo (n=181). Primarni ishodi [vrijeme povećanja u

tzv opacifikaciji posteriorne kapsule (posterior subcapsular opacity) ($\geq 0,3$ od bazne linije u LOCS sistemu (Lens Opacities Classification System, Version III)) i vrijeme povećanja u intraokularnom pritisku (IOP; ≥ 7 mmHg od bazne linije)] nisu bili statistički značajni između dvije grupe. Povećanja u tzv opacifikaciji posteriorne kapsule ($\geq 0,3$ od bazne linije) bili su češća kod osoba koje su liječene flutikazon furoatom od 110 mikrograma [14 (4%)], naspram placebo [4 (2%)] i bilo je prolazne prirode za 10 ispitanika u flutikazon furoat grupi i dva ispitanika u placebo grupi. Povećanje u IOP (≥ 7 mmHg od bazne linije)] je bilo učestalije kod ispitanika liječenih flutikazon furoatom od 110 mikrograma: 7 (2%) za flutikazon furoat od 110 mikrograma jednom dnevno i 1 (<1%) za placebo. Ovi događaji su bili prolazne prirode za 6 ispitanika u flutikazon furoat grupi i za jednog placebo ispitanika. U 52. i 104. sedmici, 95% ispitanika u obje ispitivane grupe su imali vrijednosti u opacifikaciji posteriorne kapsule (posterior subcapsular opacity) unutar ± 0.1 vrijednosti bazne linije za svako oko, u 104. sedmici, $\leq 1\%$ ispitanika u obje ispitivane grupe su imali povećanje $\geq 0,3$ od bazne linije u opacifikaciji posteriorne kapsule. U 52. i 104. sedmici većina ispitanika (>95%) su imali IOP vrijednosti unutar ± 5 mmHg od vrijednosti bazne linije. Povećanja u opacifikaciji posteriorne kapsule ili IOP nisu praćena nikakvim neželjenim događajima katarakte ili glaukoma.

Pedijatrijska populacija

Sezonski i cjelogodišnji (perenijalni) alergijski rinitis kod djece.

Doziranje u pedijatriji zasniva se na ocjeni podataka o efikasnosti u dječijoj populaciji s alergijskim rinitisom.

U sezonskom alergijskom rinitisu, sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat, primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom dnevno, bio je efikasan, ali nisu primijećene značajne razlike između spreja za nos koji sadrži flutikazon furoat primijenjen u dozi od 55 mikrograma jednom na dan i placebo ni u jednoj tački mjerenja.

U cjelogodišnjem alergijskom rinitisu, sprej za nos koji sadrži flutikazon furoat primijenjen u dozi od 55 mikrograma jednom na dan pokazao je konzistentniji profil efikasnosti nego jednokratna dnevna doza od 110 mikrograma flutikazon furoata tokom 4-sedmičnog liječenja. Post-hoc analiza, nakon 6 i 12 sedmica, u istom ispitivanju kao i 6-sedmična ispitivanja sigurnosti HPA osovine išli su u prilog efikasnosti spreja za nos koji sadrži flutikazon furoat primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom na dan.

6-sedmično ispitivanje, koje je ocjenjivalo efikasnost spreja za nos koji sadrži flutikazon furoat, primijenjen u dozi od 110 mikrograma jednom na dan, na adrenalnu funkciju kod djece između 2 i 11 godina starosti nije pokazalo značajano djelovanje na 24-satnu koncentraciju serumskog kortizola u poređenju s placebom.

Randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, jednogodišnja placebo kontrolisana klinička studija paralelnih grupa o uticaju na rast procjenjivala je efekat spreja za nos sa flutikazon furoatom od 110 mikrograma dnevno na brzinu rasta u 474 djeteta u pred-pubertetskom periodu (5 do 7,5 godina za djevojčice i 5 do 8,5 godina za dječake) sa stadiometrima. Srednja brzina rasta tokom perioda od 52. sedmice bila je manja u pacijenata koji su primali flutikazon furoat (5,19 cm/godišnje) u odnosu na placebo (5,46 cm/godišnje). Prosječna razlika djelovanja je bila -0.27 cm godišnje [95% CI -0.48 do -0.06].

Sezonski i cjelogodišnji (perenijalni) alergijski rinitis kod djece (ispod 6 godina starosti);

Ispitivanja sigurnosti i efikasnosti izvođena su na ukupno 271 pacijenata od 2 do 5 godina starosti i u sezonskom i u cjelogodišnjem alergijskom rinitisu, od čega je 176 djece bilo izloženo flutikazon furoatu. Sigurnost i efikasnost u ovoj grupi nisu dobro utvrđene.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija:

Flutikazon furoat prolazi nepotpunu apsorpciju i ekstenzivni metabolizam prvog prolaza u jetri i crijevima, što rezultira zanemarivom sistemskom izloženosti. Intranazalno doziranje od 110 mikrograma jednom na dan obično ne rezultira mjerljivim koncentracijama u plazmi (< 10 pg/ml). Apsolutna bioraspoloživost za nazalni flutikazon furoat je 0,50%, tako da će nakon primjene 110 mikrograma biti sistemski raspoloživo manje od 1 mikrograma flutikazon furoata (vidi poglavlje 4.9).

Distribucija:

Vežanje flutikazon furoata za proteine plazme veće je od 99%. Flutikazon furoat se široko distribuira s volumenom distribucije pri stanju ravnoteže od, u prosjeku, 608 L.

Biotransformacija:

Flutikazon furoat se brzo izlučuje (ukupni klirens u plazmi od 58,7 L/h) iz sistemske cirkulacije, prvenstveno pomoću jetrenog metabolizma u neaktivni 17 β -karboksilni metabolit (GW694301X) putem citohroma P450 enzima CYP3A4. Glavni put metabolizma je funkcija hidrolize S-fluorometil karbotioata u cilju formiranja metabolita 17 β -karboksilne kiseline. In vivo ispitivanja nisu otkrila dokaz cijepanja dijelova furoata u svrhu stvaranja flutikazona.

Eliminacija:

Nakon oralne i intravenske primjene, eliminacija se primarno odvija putem fekalija što ukazuje na ekskreciju flutikazon furoata i njegovih metabolita putem žuči. Nakon intravenske primjene, poluživot eliminacijske faze je u prosjeku 15,1 sati. Urinarna ekskrecija odgovorna je za oko 1% oralno i 2% intravenski primijenjene doze.

Pedijatrijska populacija:

Kod većine pacijenata flutikazon furoat nije mjerljiv (<10 pg/ml) nakon intranazalnog doziranja 110 mikrograma jednom na dan. Mjerljive vrijednosti bile su primijećene kod 15,1 % pedijatrijskih pacijenata nakon intranazalne doze od 110 mikrograma jednom na dan i samo 6,8% pedijatrijskih pacijenata nakon doze od 55 mikrograma jednom na dan. Ne postoje dokazi za više mjerljive vrijednosti flutikazon furoata kod mlađe djece (ispod 6 godina starosti). Prosječne koncentracije flutikazon furoata kod subjekata s mjerljivim vrijednostima pri 55 mikrograma bile su 18,4 pg/ml kod djece starosti 2-5 godina i 18,9 pg/ml kod djece starosti 6-11 god.

Pri 110 mikrograma, prosječne koncentracije kod osoba s mjerljivim vrijednostima bile su 14,3 pg/ml kod djece starosti 2-5 godina i 14,4 pg/ml kod djece starosti 6-11 godina. Vrijednosti su slične onima primijećenim kod odraslih osoba (12 i više godina), gdje su prosječne koncentracije kod osoba s mjerljivim vrijednostima bile 15,4 pg/ml pri 55 mikrograma i 21,8 pg/ml pri 110 mikrograma.

Starije osobe:

Farmakokinetički podaci dobiveni su samo od manjeg broja starijih pacijenata (≥ 65 godina, n=23/872; 2,6%). Nije bilo dokaza više stope incidencije pacijenata s mjerljivim koncentracijama flutikazon furoata kod starijih osoba u poređenju s mlađim pacijentima.

Oštećenje bubrega:

Flutikazon furoat ne može biti otkriven u urinu zdravih dobrovoljaca nakon intranazalnog doziranja. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se putem urina te se stoga smatra da oštećenje bubrega ne utiče na farmakokinetiku flutikazon furoata.

Oštećenje jetre:

Nema podataka o intranazalnom flutikazon furoatu kod pacijenata s oštećenjem jetre. Dostupni su podaci nakon inhalacijske primjene flutikazon furoata (u obliku flutikazon furoata ili kombinacije flutikazon furoat/vilanterol) u ispitanika s oštećenjem jetre, koji su također primjenjivi za intranazalno doziranje. Ispitivanje jednokratne doze od 400 mikrograma oralno inhaliranog flutikazon furoata kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) rezultiralo je povišenim C_{max} (42%) i AUC (0- ∞) (172%) te umjerenim (u prosjeku 23%) smanjenjem vrijednosti kortizola kod pacijenata u poređenju sa zdravim osobama. Nakon ponavljano doziranja oralno inhalirane kombinacije flutikazon furoat/vilanterol tokom 7 dana, došlo je do povećanja sistemske izloženosti flutikazon furoatu (u prosjeku dvostruko prema mjerenju AUC₍₀₋₂₄₎) kod ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh B ili C) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Povećanje sistemske izloženosti flutikazon furoatu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrograma) bilo je povezano s prosječnim sniženjem serumskog kortizola za 34% u poređenju sa zdravim ispitanicima. Nije bilo učinka na serumski kortizol u ispitanika s teškim oštećenjem jetre (flutikazon furoat/vilanterol 100/12,5 mikrograma). Na osnovu ovog ispitivanja ne očekuje se da će u toj populaciji pacijenata, prosječna predviđena izloženost intranazalnom flutikazon furoatu od 110 mikrograma rezultirati supresijom kortizola.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Otkrića u ispitivanjima opšte toksikologije bila su slična onima primijećenima s drugim glukokortikoidima te su povezana s pretjeranom farmakološkom aktivnošću. Ova otkrića nisu relevantna kod ljudi pri preporučenim nazalnim dozama, koje rezultiraju minimalnoj sistemske izloženosti. Nisu primijećeni genotoksični efekti flutikazon furoata u konvencionalnim genotoksičnim

ispitivanjima. U dvogodišnjem inhalacijskom ispitivanju na štakorima i miševima, nije došlo do povećanja stope incidence tumora povezanih s liječenjem.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Glukoza, bezvodna
Celuloza, disperzibilna
Polisorbat 80
Benzalkonijum hlorid
Dinatrijev edetat
Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine
Rok trajanja nakon otvaranja: 2 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne držati u frižideru ili zamrzivaču.
Čuvati u uspravnom položaju.
Lijek uvijek čuvati zaklopljen.
Čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Staklena bočica s pumpicom s 120 doza spreja za nos u obliku suspenzije bijele boje.
Jedna doza sadrži 27,5 mikrograma flutikazon furoata.
Staklena žućkasta bočica tipa I ili tipa III sa 14,2 ml suspenzije opremljen s mjernom pumpicom za raspršivanje.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Izdaje se na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA :

Administrativno sjedište:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 YK11

Mjesto proizvodnje:

Glaxo Operations UK, Ltd. (posluje pod nazivom Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Durham, Velika Britanija

Nositelj odobrenja:

Evropa Lijek Pharma d.o.o
Vlakovo 252, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

AVAMYS 27.5 mikrograma po spreju, sprej za nos, suspenzija: 04-07.3-2-7551/18 od 07.06.2019.