

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dordask, 27,5 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka aerozolu dostarcza 27,5 mikrograma flutykazonu furoinianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna dawka dostarcza 8,25 mikrograma benzalkoniowego chlorku i 13,75 mikrograma polisorbatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, zawiesina.

Biała do prawie białej jednorodna zawiesina wodna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dordask jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i starszych).

Flutykazonu furoinian jest wskazany w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Początkowo zaleca się stosowanie dwóch dawek aerozolu (27,5 mikrograma flutykazonu furoinianu na dawkę aerozolu) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 110 mikrogramów).

Po uzyskaniu odpowiedniego opanowania objawów, w leczeniu podtrzymującym można zmniejszyć dawkę i stosować jedną dawkę aerozolu do każdego otworu nosowego (całkowita dawka dobową: 55 mikrogramów).

Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)

Początkowo zaleca się stosowanie jednej dawki aerozolu (27,5 mikrograma flutykazonu furoinianu na dawkę aerozolu) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 55 mikrogramów).

U pacjentów, u których zastosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego (całkowita dawka dobową: 55 mikrogramów) nie spowoduje ustąpienia objawów, można podać po dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 110 mikrogramów). Po uzyskaniu odpowiedniej kontroli objawów, zaleca się zmniejszenie dawki i stosowanie jednej dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka dobową: 55 mikrogramów).

W celu uzyskania pełnych korzyści terapeutycznych, zaleca się regularne stosowanie produktu, zgodnie ze schematem jego dawkowania. Początek działania produktu występuje po upływie 8 godzin od podania

pierwszej dawki. Jednak osiągnięcie maksymalnego działania terapeutycznego może trwać nawet kilka dni, należy więc poinformować pacjenta, że zmniejszenie nasilenia objawów wymaga ciągłego, regularnego stosowania produktu (patrz punkt 5.1). Czas trwania leczenia należy ograniczyć do czasu ekspozycji na alergen.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flutykazonu furoinianu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Flutykazonu furoinian w postaci aerozolu do nosa przeznaczony jest wyłącznie do podawania do nosa. Dozownik z aerozolem do nosa należy wstrząsnąć przed użyciem. Dozownik jest przygotowany pierwszy raz do użycia przez naciśnięcie pompki co najmniej 6 razy (aż widoczna będzie jednolita mgiełka), trzymając go pionowo. Powtórne przygotowanie dozownika (przez naciśnięcie pompki co najmniej 6 razy, aż widoczna będzie jednolita mgiełka) konieczne jest wyłącznie w przypadku, gdy przez 5 dni dozownik nie był zabezpieczony wieczkiem lub w przypadku, gdy aerozol do nosa nie był używany przez 30 dni lub dłużej.

Po każdym użyciu należy oczyścić dozownik i założyć na niego wieczko ochronne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

Stosowanie donosowe kortykosteroidów może spowodować wystąpienie objawów ogólnoustrojowych, szczególnie w przypadku podawania leku w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas stosowania kortykosteroidów doustnych. Mogą być one różne u poszczególnych pacjentów oraz różnić się w zależności od preparatu kortykosteroidu. Potencjalne działania ogólnoustrojowe mogą obejmować: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).

Stosowanie kortykosteroidów donosowych w dawkach większych niż zalecane może spowodować znaczące klinicznie zahamowanie czynności nadnerczy. W przypadku stosowania dawek większych niż zalecane należy rozważyć zastosowanie dodatkowo kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo w okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Stosowanie flutykazonu furoinianu w dawce 110 mikrogramów raz na dobę nie wiązało się z zahamowaniem czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś PPN) u dorosłych, młodzieży oraz u dzieci. Jednak należy zmniejszyć dawkę flutykazonu furoinianu podawanego donosowo do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Tak jak w przypadku innych kortykosteroidów stosowanych do nosa, należy rozważyć całkowite obciążenie kortykosteroidami, jeżeli

stosowane są jednocześnie kortykosteroidy w innych postaciach.

W przypadku podejrzenia zaburzenia czynności nadnerczy, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których leki steroidowe stosowane ogólnoustrojowo zamieniane są na flutykazonu furoinian.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Spowolnienie wzrostu

Zaobserwowano spowolnienie wzrostu u dzieci, u których stosowano donosowo kortykosteroidy w zalecanych dawkach. Zmniejszenie szybkości wzrostu zaobserwowano u dzieci leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 110 mikrogramów na dobę przez okres jednego roku (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego u dzieci należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, która zapewnia odpowiednią kontrolę objawów (patrz punkt 4.2). Zaleca się regularne pomiary wzrostu u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami stosowanymi do nosa. Jeżeli stwierdza się spowolnienie wzrostu, należy zweryfikować leczenie i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu stosowanego donosowo, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza pediatry (patrz punkt 5.1).

Pacjenci stosujący rytonawir

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem nie jest zalecane z powodu ryzyka zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 8,25 mikrograma benzalkoniowego chlorku i 13,75 mikrograma polisorbatu w każdej dawce.

Długotrwałe stosowanie chlorku benzalkoniowego może spowodować obrzęk błony śluzowej nosa. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z inhibitorami CYP3A

Flutykazonu furoinian jest szybko eliminowany w wyniku nasilonego metabolizmu „pierwszego przejścia” z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450.

Na podstawie wyników badań innego glikokortykosteroidu (flutykazonu propionianu), metabolizowanego z udziałem CYP3A4, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu furoinianu i silnych inhibitorów CYP3A w tym produktów zawierających kobicystat, ponieważ spodziewane jest zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W przeprowadzonym badaniu interakcji podawanego donosowo flutykazonu furoinianu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, większa liczba pacjentów miała mieralne stężenia flutykazonu furoinianu w grupie otrzymującej ketokonazol (6 z

20), niż w grupie nie otrzymującej ketokonazolu (1 z 20). To niewielkie zwiększenie ekspozycji nie spowodowało statystycznie znaczącej różnicy w 24-godzinnych stężeniach kortyzolu w surowicy pomiędzy obiema grupami.

Dane z badań indukcji oraz hamowania aktywności enzymów wskazują, że nie ma podstaw teoretycznych do przewidywanych interakcji metabolicznych pomiędzy flutykazonu furoinianem a innymi związkami metabolizowanymi z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450, w istotnych z punktu widzenia klinicznego dawkach podawanych donosowo. Z tego względu nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę interakcji flutykazonu furoinianu z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania flutykazonu furoinianu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe, w tym rozszczep podniebienia i opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego. Jednakże nie wydaje się, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących donosowo zalecane dawki produktu, które powodują minimalną ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 5.2). Flutykazonu furoinian można stosować u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu i dziecka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy podawany do nosa flutykazonu furoinian przenika do mleka kobiecego. Stosowanie flutykazonu furoinianu u kobiet karmiących piersią można rozważyć jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flutykazonu furoinian nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia flutykazonu furoinianem są krwawienie z nosa, owrzodzenie nosa i ból głowy. Najcięższymi działaniami niepożądanymi są rzadko występujące przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa ponad 2700 pacjentów było leczonych flutykazonu furoinianem. Dane z badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczące ekspozycji na flutykazonu furoinian u dzieci i młodzieży dotyczą 243 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat, 790 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat i 241 pacjentów w wieku od 2 do <6 lat.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących duże populacje pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka i pokrzywka
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	
Nieznana	Przemijające zmiany oczne (patrz Doświadczenie kliniczne), nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Bardzo często	*Krwawienie z nosa
Często	Owrzodzenie błony śluzowej nosa, duszność**
Niezbyt często	Ból nosa, dyskomfort w obrębie nosa (w tym pieczenie, podrażnienie i tkliwość nosa), suchość błony śluzowej nosa.
Bardzo rzadko	Perforacja przegrody nosa
Nieznana	Skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (Dzieci)</i>	
Nieznana	***Spowolnienie tempa wzrostu (patrz Doświadczenie kliniczne).

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie z nosa

*Nasilenie krwawień z nosa było zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane. U dorosłych oraz u młodzieży częstość występowania krwawień z nosa była większa w przypadku długotrwałego leczenia (dłużej niż 6 tygodni) niż w przypadku leczenia krótkotrwałego (do 6 tygodni).

Działania ogólnoustrojowe

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów donosowych, szczególnie jeśli zalecane są duże dawki przez długi okres (patrz punkt 4.4). U dzieci przyjmujących kortykosteroidy donosowe odnotowano przypadki spowolnienia wzrostu.

**Przypadki duszności zgłaszano u ponad 1% pacjentów podczas badań klinicznych z flutykazonu furoinianem; podobne częstości zaobserwowano również w grupach placebo.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych w populacji dzieci i młodzieży są podobne do tych w populacji dorosłych.

Krwawienie z nosa

*W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, trwających do 12 tygodni częstość występowania krwawień z nosa u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian i pacjentów otrzymujących placebo była podobna.

Opóźnienie wzrostu

***W rocznym badaniu klinicznym oceniającym wzrost u dzieci przed okresem dojrzewania, odnotowano średnią różnicę w tempie wzrostu równą -0,27 cm na rok u otrzymujących 110 mikrogramów flutykazonu furoinianu raz na dobę w porównaniu do otrzymujących placebo (patrz: Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach biodostępności, w których podawano donosowo dawki do 2640 mikrogramów na dobę, przez trzy dni, nie obserwowano występowania działań ogólnoustrojowych (patrz punkt 5.2).

Ostre przedawkowanie z reguły nie wymaga leczenia, poza obserwacją pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane do nosa, kortykosteroidy. Kod ATC: R01AD12

Mechanizm działania

Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, posiadającym bardzo duże powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych oraz u młodzieży

We wszystkich 4 badaniach wykazano, że zastosowanie flutykazonu furoinianu w postaci aerozolu do nosa w dawce 110 mikrogramów raz na dobę, powodowało w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę w zakresie objawów ze strony nosa (obejmujących wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, uczucie zatkania nosa, kichanie oraz uczucie swędzenia w nosie) oraz oczu (obejmujących świąd/pieczenie, łzawienie oraz zaczerwienienie oczu). Skuteczność produktu leczniczego utrzymywała się w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami podawanymi raz na dobę.

Początek działania terapeutycznego obserwowano już po 8 godzinach od podania pierwszej dawki, a dalszą poprawę obserwowano w ciągu kolejnych kilku dni.

We wszystkich 4 badaniach flutykazonu furoinian, podawany w postaci aerozolu do nosa powodował zmienną poprawę w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie, ocenianej przez pacjenta oraz poprawę zależnej od choroby jakości życia (ocenianej na podstawie kwestionariusza Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ).

Całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych oraz u młodzieży

W trzech badaniach wykazano, że w porównaniu z placebo, flutykazonu furoinian, podawany w postaci aerozolu do nosa, w dawce 110 mikrogramów raz na dobę, znacząco zmniejsza objawy ze strony nosa, jak również poprawia całkowitą odpowiedź na leczenie ocenianą przez pacjentów.

W jednym badaniu flutykazonu furoinian, podawany w dawce 110 mikrogramów w postaci aerozolu do nosa, raz na dobę znacząco poprawiał objawy ze strony oczu, jak również zależną od choroby jakość życia pacjentów (RQLQ), w porównaniu z placebo.

Skuteczność produktu leczniczego utrzymywała się w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami

podawanymi raz na dobę.

W dwuletnim badaniu zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa ocznego podczas stosowania flutykazonu furoinianu (110 mikrogramów raz na dobę w postaci aerozolu do nosa), dorośli i młodzież z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa otrzymywali flutykazonu furoinian (n = 367) lub placebo (n = 181). Różnice w pierwszorzędowych punktach końcowych [czas do zwiększenia zmętnienia w części podtorebkowej tylnej ($\geq 0,3$ w stosunku do wartości początkowej Systemu Klasyfikacji Zmętnienia Soczewek, wersja III (LOCS III stopnia)) i czasu do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego; ≥ 7 mmHg od wartości początkowej]] pomiędzy tymi dwoma grupami nie były znamienne statystycznie. Zwiększenie zmętnienia w części podtorebkowej tylnej ($\geq 0,3$ wartości początkowej) było częstsze u pacjentów leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 110 mikrogramów [14 (4%)] w porównaniu do placebo [4 (2%)] i było przemijające u dziesięciu pacjentów z grupy otrzymującej flutykazonu furoinian i dwóch pacjentów z grupy placebo. Zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (≥ 7 mmHg wartości początkowej) były częstsze u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian w dawce 110 mikrogramów: 7 pacjentów (2%) w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 110 mikrogramów raz na dobę i 1 (<1%) w grupie placebo. Te działania były przemijające u sześciu pacjentów z grupy otrzymującej flutykazonu furoinianu i jednego z grupy placebo. W tygodniach 52. i 104., 95% pacjentów w obu grupach miało wartości zmętnienia w części podtorebkowej tylnej w zakresie $\pm 0,1$ wartości początkowych dla każdego oka, a w 104. tygodniu u $\leq 1\%$ pacjentów z obu grup stwierdzono $\geq 0,3$ wzrost zmętnienia w części podtorebkowej tylnej w porównaniu z wartościami początkowymi. W tygodniach 52. i 104., większość badanych (> 95%) miało wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w granicach ± 5 mmHg wartości początkowej. Zwiększeniu zmętnienia w części podtorebkowej tylnej lub ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszyły działania niepożądane w postaci zaćmy lub jaskry.

Dzieci

Sezonowe i całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dzieci

Sposób dawkowania u dzieci ustalony został na podstawie oceny danych dotyczących skuteczności w populacji dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, skuteczne było podawanie flutykazonu furoinianu w postaci aerozolu do nosa, w dawce 110 mikrogramów raz na dobę, ale nie zaobserwowano jednak znaczącej różnicy pomiędzy zastosowaniem flutykazonu furoinianu w postaci aerozolu do nosa, w dawce 55 mikrogramów raz na dobę a placebo, w żadnym z punktów końcowych. W całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, flutykazonu furoinian, podawany w postaci aerozolu do nosa, w dawce 55 mikrogramów raz na dobę wykazywał bardziej jednorodny profil skuteczności niż flutykazonu furoinian, podawany w postaci aerozolu do nosa, w dawce 110 mikrogramów raz na dobę, w trakcie 4-tygodniowej obserwacji. Wyniki analiz typu *post-hoc*, przeprowadzonych po 6 i 12 tygodniach w tym badaniu, jak również w 6-tygodniowym badaniu wpływu na bezpieczeństwo, dotyczącym osi PPN, potwierdziły skuteczność flutykazonu furoinianu, podawanego w postaci aerozolu do nosa, w dawce 110 mikrogramów raz na dobę.

Badanie trwające 6 tygodni, mające na celu ocenę wpływu stosowania flutykazonu furoinianu w postaci aerozolu do nosa, podawanego w dawce 110 mikrogramów raz na dobę na czynność nadnerczy u dzieci w wieku od 2 do 11 lat, wykazało, że stosowanie preparatu nie wpływa znamienne na 24-godzinny profil stężenia kortyzolu w surowicy, w porównaniu z placebo.

W rocznym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych, oceniano wpływ flutykazonu furoinianu w postaci aerozolu do nosa w dawce 110 mikrogramów na dobę na tempo wzrostu w 474 dzieci przed okresem pokwitania (u dziewcząt w wieku od 5 do 7,5 lat oraz u chłopców w wieku od 5 do 8,5 lat) z zastosowaniem stadiometrii. Średnie tempo wzrostu w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia było mniejsze u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian (5,19 cm/rok) w porównaniu z placebo (5,46 cm/rok). Średnia różnica wynikająca z leczenia wynosiła -0,27 cm rocznie [95% CI -0,48 do -0,06].

Sezonowe i całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dzieci (w wieku poniżej 6 lat)

Badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeprowadzono u 271 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat zarówno z sezonowym, jak i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, z których 176 pacjentów otrzymywało flutykazonu furoinian. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w tej grupie nie zostało ustalone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Flutykazonu furoinian podlega niecałkowitemu wchłanianiu i jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie oraz w jelicie w mechanizmie „pierwszego przejścia”, w wyniku czego jego działanie ogólnoustrojowe jest pomijalne. Podanie do nosa dawki 110 mikrogramów raz na dobę zazwyczaj nie prowadzi do pojawienia się mierzalnego stężenia leku w osoczu (<10 pg/ml). Całkowita biodostępność flutykazonu furoinianu, podawanego do nosa wynosi 0,50 %, tak więc mniej niż 1 mikrogram flutykazonu furoinianu będzie dostępny ogólnoustrojowo po podaniu dawki 110 mikrogramów (patrz punkt 4.9).

Dystrybucja

Flutykazonu furoinian w ponad 99 % wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji flutykazonu furoinianu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 608 l.

Metabolizm

Flutykazonu furoinian jest szybko eliminowany z krwiobiegu (całkowity klirens osoczowy wynosi 58,7 l/h), głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie do nieaktywnego metabolitu 17 β -karboksylowego (GW694301X), z udziałem enzymu CYP3A4 układu cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest hydroliza aktywnej postaci leku zawierającej grupę S-fluorometylokarbatiolową do metabolitu, kwasu 17 β -karboksylowego. Badania prowadzone w warunkach *in vivo* nie wykazały odłączania reszt furanokarboksylowych, prowadzącego do powstania flutykazonu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym lek jest wydalany przede wszystkim z kałem, co wskazuje na wydzielanie flutykazonu furoinianu oraz jego metabolitów z żółcią. Po podaniu dożylnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio 15,1 godziny. Wydalanie z moczem stanowi około 1 % i 2 % dawki podanej odpowiednio doustnie lub dożylnie.

Dzieci

U większości pacjentów stężenie flutykazonu furoinianu, podanego do nosa w dawce 110 mikrogramów raz na dobę jest niemierzalne (< 10 pg/ml). Mierzalne stężenia były obserwowane u 15,1 % dzieci, po donosowym podaniu 110 mikrogramów preparatu raz na dobę i tylko u 6,8 % dzieci, po podaniu 55 mikrogramów raz na dobę. Brak dowodów na większą częstość występowania mierzalnych stężeń flutykazonu furoinianu u młodszych dzieci (w wieku poniżej 6 lat). Średnie stężenie flutykazonu furoinianu u tych pacjentów, po podaniu 55 mikrogramów wynosiło 18,4 pg/ml i 18,9 pg/ml, odpowiednio u pacjentów w wieku 2-5 lat i 6-11 lat.

Po podaniu 110 mikrogramów, średnie stężenie flutykazonu furoinianu u tych pacjentów wynosiło 14,3 pg/ml i 14,4 pg/ml, odpowiednio u pacjentów w wieku 2-5 lat i 6-11 lat. Wartości te są zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych (w wieku powyżej 12 lat), u których średnie stężenia oznaczalnych stężeń wynosiły 15,4 pg/ml i 21,8 pg/ml po podaniu odpowiednio 55 mikrogramów i 110 mikrogramów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskano na stosunkowo nielicznej grupie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat, $n=23/872$; 2,6 %). Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania mierzalnych stężeń flutykazonu furoinianu u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Flutykazonu furoinian nie jest wykrywalny w moczu zdrowych ochotników po podaniu donosowym. Mniej niż 1 % dawki jest wydalone z moczem, z tego względu nie wydaje się, aby farmakokinetyka flutykazonu furoinianu zmieniała się w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących donosowego stosowania flutykazonu furoinianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane dotyczące podawania wziewnego flutykazonu furoinianu (jako flutykazonu furoinianu w monoterapii lub flutykazonu furoinianu z wilanterolem) pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, można również odnieść do podania donosowego. W badaniu, w którym jednorazowo podawano 400 mikrogramów flutykazonu furoinianu w postaci inhalacji doustnej pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), wykazano zwiększenie wartości C_{max} (42%) oraz AUC(0- ∞) (172%) oraz umiarkowane (średnio 23%) zmniejszenie stężenia kortyzolu, w porównaniu z grupą zdrowych uczestników. Po podaniu wielokrotnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem w inhalacji doustnej przez 7 dni, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (średnio dwukrotnie większa, mierzona jako AUC (0-24)) u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (flutykazonu furoinian z wilanterolem 200 + 25 mikrogramów) wiązało się ze zmniejszeniem średnio o 34% stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (flutykazonu furoinian z wilanterolem 100 + 12,5 mikrogramów) nie miało to wpływu na stężenie kortyzolu w surowicy krwi. Na podstawie tych obserwacji, można oczekiwać, że donosowe podanie 110 mikrogramów flutykazonu furoinianu pacjentowi z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie spowoduje zahamowania wydzielania kortyzolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki ogólnych badań toksykologicznych były podobne do obserwowanych dla innych glikokortykosteroidów i są związane z nasiloną aktywnością farmakologiczną. Te wyniki nie wydają się istotne dla ludzi otrzymujących zalecane dawki donosowo, które powodują minimalną ekspozycję ogólnoustrojową. W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego flutykazonu furoinianu. Ponadto nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania guzów w dwuletnich badaniach inhalacyjnych u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Głukoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Polisorbat 80
Benzalkoniowy chlorek, roztwór (50%)
Disodu edetynian
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dozownik zawsze przechowywać z założonym wieczkiem. Przechowywać w pozycji pionowej. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml zawiesiny w butelce z oranżowego szkła typu III, wyposażonej w pompkę rozpylającą, polipropylenowy aplikator (dozownik) donosowy i wieczko ochronne z PP.

Produkt leczniczy jest dostępny w jednej wielkości opakowań: 1 butelka zawierająca 120 dawek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO