

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Flutikason furoát Teva 27,5 mikrogramů/vstřík nosní sprej, suspenze**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vstřík obsahuje 27,5 mikrogramu flutikason-furoátu.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden vstřík obsahuje 8,25 mikrogramu benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze.

Bílá suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Flutikason furoát Teva je indikován u dospělých, dospívajících a dětí (od 6 let).

Přípravek Flutikason furoát Teva je indikován k léčbě příznaků alergické rinitidy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí a dospívající (od 12 let)*

Doporučenou úvodní dávkou jsou dva vstříky (27,5 mikrogramu flutikason-furoátu v jednom vstříku) do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 110 mikrogramů).

Jakmile se dosáhne odpovídající kontroly příznaků, je možné dávku snížit na jeden vstřík do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 55 mikrogramů). Tato dávka může být účinnou udržovací dávkou. Dávka má být titrována na nejnižší účinnou dávku, která udržuje příznaky pod kontrolou.

##### *Děti (od 6 do 11 let)*

Doporučenou úvodní dávkou je jeden vstřík (27,5 mikrogramu flutikason-furoátu v jednom vstříku) do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 55 mikrogramů).

Pacientům, kteří nedostatečně reagují na jeden vstřík do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 55 mikrogramů), se mohou podat dva vstříky do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 110 mikrogramů).

Jakmile se dosáhne odpovídající kontroly příznaků, doporučuje se snížit dávku na jeden vstřík do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 55 mikrogramů).

Pro dosažení plného terapeutického přínosu je nezbytné, aby byl přípravek podáván pravidelně podle předpisu. Nástup účinku byl pozorován již po 8 hodinách po úvodní dávce. Nicméně maximálního přínosu léčby může být dosaženo až po několika dnech léčby, a pacienti mají být informováni, že jejich příznaky se budou zlepšovat při pokračujícím pravidelném používání přípravku (viz bod 5.1). Délka léčby má být omezena na dobu výskytu alergenů.

#### *Děti do 6 let*

Bezpečnost a účinnost přípravku Flutikason furoát Teva u dětí mladších 6 let nebyly dostatečně stanoveny. V současné době dostupná data jsou popsána v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze učinit žádné doporučení týkající se dávkování.

#### *Starší pacienti*

U této skupiny pacientů není potřeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U této skupiny pacientů není potřeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není potřeba dávku upravovat (viz bod 5.2).

#### Způsob podání

Flutikason furoát Teva nosní sprej je určen výhradně pro intranazální podání.

Před použitím je třeba nosní sprej dobře protřepat a poté sejmout ochranné víčko. Pro přípravu nosního spreje před prvním použitím je třeba jej podržet ve svislé poloze a nejméně šestkrát stisknout a uvolnit pumpičku (dokud se neobjeví jemná mlha). Nová příprava (přibližně 6 stisknutí pumpičky, dokud se neobjeví jemná mlha) je zapotřebí pouze tehdy, jestliže je víčko odstraněno po dobu 5 dnů, nebo nebyl-li nosní sprej používán po dobu 30 dnů, nebo déle.

Po každém použití je třeba nosní sprej očistit a víčko nasadit zpět.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Systémové účinky kortikosteroidů

Mohou se vyskytnout systémové účinky nosních kortikosteroidů, zvláště při dlouhodobém podávání vysokých dávek. Tyto účinky se vyskytují méně často než u perorálních kortikosteroidů a mohou

být různé pro jednotlivé pacienty a různé kortikosteroidní přípravky. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální suprese, růstová retardace u dětí a dospívajících, katarakta, glaukom a vzácněji řada psychických účinků nebo poruch chování, např.: psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese a agresivita (především u dětí). Léčba vyššími, než doporučenými dávkami intranazálních kortikosteroidů může vést ke klinicky významné adrenální supresi. Je-li zřejmé, že jsou podávány vyšší dávky, než je doporučeno, pak má být zváženo podání dodatečných systémových kortikosteroidů během stresových situací nebo při chirurgických výkonech.

Dávka 110 mikrogramů flutikason-furoátu jednou denně nebyla spojena se supresí hypotalamo-hypofyzo-adrenální (HPA) osy u dospělých, dospívajících nebo dětských pacientů. Avšak dávka intranazálního flutikason-furoátu se má snížit na nejnižší dávku, která účinně kontroluje příznaky rinitidy. Jako u ostatních intranazálních kortikosteroidů se má zvážit celková systémová zátěž kortikosteroidy, kdykoli jsou souběžně předepisovány jiné lékové formy kortikosteroidů.

Existuje-li jakýkoli důvod se domnívat, že funkce nadledvin je narušena, je třeba postupovat opatrně při převodu pacientů ze systémové léčby steroidy na flutikason-furoát.

### Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví příznaky, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k oftalmologovi za účelem vyšetření možných příčin, které mohou zahrnovat kataraktu, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatii (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

### Porucha růstu

U dětí, kterým byly podávány povolené dávky intranazálních kortikosteroidů, byla pozorována růstová retardace. U dětí léčených flutikason-furoátem v denní dávce 110 mikrogramů po dobu jednoho roku, bylo pozorováno snížení rychlosti růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dětem má proto být podávána nejnižší možná účinná udržovací dávka, která zajistí adekvátní kontrolu příznaků (viz bod 4.2). Doporučuje se, aby u dětí dlouhodobě léčených intranazálními kortikosteroidy byl pravidelně sledován růst. Pokud je růst zpomalený, léčba má být přehodnocena s cílem snížení dávky intranazálního kortikosteroidu, je-li to možné, a to na nejnižší dávku, která účinně kontroluje příznaky. Navíc se má zvážit odeslání pacienta k pediatrovi (viz bod 5.1).

### Pacienti užívající ritonavir

Současné podávání s ritonavirem se nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšené systémové expozice flutikason-furoátu (viz bod 4.5).

### Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid. Dlouhodobé používání může způsobit edém nosní sliznice.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Interakce s inhibitory CYP3A

Flutikason-furoát je rychle odstraňován metabolismem během prvního průchodu játry (first pass metabolism) zprostředkovaným cytochromem P450 3A4.

Na základě údajů s jiným glukokortikoidem (flutikason-propionát) metabolizovaným cestou CYP3A4, se současné podávání s ritonavirem nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšené systémové expozice flutikason-furoátu.

Při souběžném používání flutikason-furoátu se silnými inhibitory CYP3A, včetně přípravků obsahujících kobicistat, se doporučuje opatrnost, jelikož se očekává zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě mají být pacienti sledováni s ohledem na možný výskyt systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Ve studii lékové interakce intranazálního flutikason-furoátu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem bylo zjištěno více jedinců s měřitelnou koncentrací flutikason-furoátu v ketokonazolové skupině (6 z 20 jedinců) ve srovnání s placebovou skupinou (1 z 20 jedinců). Toto malé zvýšení expozice nevedlo ke statisticky významnému rozdílu hladiny sérového kortizolu během 24 hodin mezi oběma skupinami.

Údaje o enzymové indukci a inhibici naznačují, že není teoretický základ pro očekávané metabolické interakce mezi flutikason-furoátem a cytochromem P450 zprostředkovaným metabolismem jiných látek v klinicky relevantních intranazálních dávkách. Proto nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající interakce flutikason-furoátu s jinými léčivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití flutikason-furoátu u těhotných žen. Ve studiích glukokortikoidů u zvířat bylo pozorováno, že dochází ke vzniku malformací, včetně rozštěpů patra a retardace nitroděložního růstu. Není pravděpodobné, že by tyto údaje byly relevantní pro člověka při podávání doporučených intranazálních dávek, které vedou k minimální systémové expozici (viz bod 5.2). Flutikason-furoát může být podán těhotným ženám pouze tehdy, jestliže přínos pro matku převáží možné riziko pro plod nebo dítě.

##### Kojení

Není známo, zda se intranazálně podávaný flutikason-furoát vylučuje do lidského mateřského mléka. Podávání flutikason-furoátu ženám v období kojení může být zvažováno pouze tehdy, jestliže přínos pro matku je vyšší než možné riziko pro dítě.

##### Fertilita

Nejsou dostupná data týkající se fertility u člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Flutikason furoát Teva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se v průběhu léčby flutikason-furoátem jsou epistaxe, nosní ulcerace a bolest hlavy. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou vzácně hlášené hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (méně než 1 případ na 1 000 pacientů).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Více než 2 700 pacientů bylo léčeno flutikason-furoátem ve studiích bezpečnosti a účinnosti u sezónní a celoroční alergické rinitidy. Pediatrická expozice flutikason-furoátu ve studiích bezpečnosti a účinnosti u sezónní a celoroční alergické rinitidy zahrnovala 243 pacientů ve věku 12 až <18 let, 790 pacientů ve věku 6 až <12 let a 241 pacientů ve věku 2 až <6 let.

Údaje z velkých klinických studií byly použity k určení frekvence výskytu nežádoucích účinků. Následující konvence byla použita pro klasifikaci frekvence výskytu: velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; velmi vzácné  $< 1/10\ 000$ ; není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky a kopřivky
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	bolest hlavy
Není známo:	dysgeuzie, ageuzie, anosmie
<b>Poruchy oka</b>	
Není známo:	přechodné oční změny (viz klinické zkušenosti), rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	*epistaxe
Časté:	nosní ulcerace, dyspnoe**
Méně časté:	bolest nosu, nosní diskomfort (včetně pocitu pálení v nose, podráždění nosu a bolesti nosu), suchost v nose
Velmi vzácné:	perforace nosní přepážky
Není známo:	Bronchospasmus, dysfonie, afonie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (děti)</b>	
Není známo:	*** retardace růstu (viz klinické zkušenosti)

### Popis jednotlivých nežádoucích účinků

#### *Epistaxe*

\*Epistaxe byla obecně mírné nebo střední intenzity. U dospělých a dospívajících byl výskyt epistaxe vyšší při delším používání (více než 6 týdnů), než při krátkodobém používání (až do 6 týdnů).

#### *Systémové účinky*

Systémové účinky intranazálních kortikosteroidů se mohou vyskytnout zvláště tehdy, jestliže byly podávány dlouhodobě vysoké dávky (viz bod 4.4). U dětí léčených nosními kortikosteroidy byla hlášena retardace růstu.

\*\*V průběhu klinických studií s flutikason-furoátem byl hlášen výskyt dušnosti u více než 1 % pacientů; podobný výskyt byl rovněž pozorován ve skupinách používajících placebo.

#### Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nebyla bezpečnost stanovena. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u pediatrické populace je podobná jako u dospělé populace.

#### *Epistaxe*

\*V pediatrických klinických studiích trvajících až 12 týdnů byl výskyt epistaxe podobný mezi pacienty používajícími flutikason-furoát a pacienty používajícími placebo.

#### *Porucha růstu*

\*\*\*V klinické studii trvajícím jeden rok a posuzujícím růst dětí v prepubertálním období, kterým bylo podáváno 110 mikrogramů flutikason-furoátu jednou denně, byl pozorován průměrný rozdíl při léčbě rovnající se -0,27 cm rychlosti růstu za rok ve srovnání se skupinou používající placebo (viz Klinická účinnost a bezpečnost).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Ve studii biologické dostupnosti byly intranazální dávky až 2640 mikrogramů/den podávány po dobu tří dnů bez známek systémových nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Není pravděpodobné, že by akutní předávkování vyžadovalo jinou léčbu než sledování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nosní léčiva, kortikosteroidy, ATC kód: R01AD12

#### Mechanismus účinku

Flutikason-furoát je syntetický trifluorovaný kortikosteroid, který má velmi vysokou afinitu ke glukokortikoidnímu receptoru a má silný protizánětlivý účinek.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

### *Sezónní alergická rinitida u dospělých a dospívajících*

Ve srovnání s placebem zlepšil intranazálně podávaný flutikason-furoát v dávce 110 mikrogramů jednou denně významně nosní příznaky (zahrnující výtok z nosu, nosní kongesci, kýchání a svědění nosu) a oční příznaky (zahrnující svědění/pálení, slzení/zvlhnutí a zarudnutí očí) ve všech 4 studiích. Účinnost trvala po dobu celých 24 hodin dávkovacího období při podávání jednou denně.

Začátek léčebného účinku byl pozorován již po 8 hodinách po úvodním podání s dalším zlepšením pozorovaným později v průběhu několika dní.

Flutikason-furoát nosní sprej významně zlepšil pacientovu vnímavost celkové odpovědi na léčbu a pacientovu, s chorobou související, kvalitu života (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) ve všech 4 studiích.

### *Celoroční alergická rinitida u dospělých a dospívajících*

Flutikason-furoát nosní sprej v dávce 110 mikrogramů jednou denně významně zlepšil nosní příznaky právě tak, jako pacientovu vnímavost celkové odpovědi na léčbu ve srovnání s placebem ve třech studiích.

Flutikason-furoát nosní sprej v dávce 110 mikrogramů jednou denně významně zlepšil oční příznaky právě tak, jako pacientovu s chorobou související kvalitu života (RQLQ) ve srovnání s placebem v jedné studii. Účinnost trvala po dobu celých 24 hodin dávkovacího období při podávání jednou denně.

Ve dvouleté klinické studii hodnotící oční bezpečnost při používání flutikason-furoátu (intranazální sprej v dávce 110 mikrogramů jednou denně) u dospělých a dospívajících s celoroční alergickou rinitidou pacienti používali buď flutikason-furoát ( $n = 367$ ) nebo placebo ( $n = 181$ ). Primární výsledky [doba do zvýšení opacity zadní subkapsulární vrstvy čočky ( $\geq 0,3$  od výchozí hodnoty podle LOCS III (Lens Opacities Classification System, verze III)) a čas do zvýšení nitroočního tlaku (IOP;  $\geq 7$  mm Hg od výchozí hodnoty)] nebyly statisticky významně rozdílné mezi oběma skupinami. Zvýšení opacity zadní subkapsulární vrstvy čočky ( $\geq 0,3$  od výchozí hodnoty) bylo častější u jedinců léčených 110 mikrogramy flutikason-furoátu [14 (4 %)] ve srovnání s placebem [4 (2 %)] a bylo přechodné u deseti jedinců ve skupině používající flutikason-furoát a u dvou jedinců ve skupině s placebem. Zvýšení IOP ( $\geq 7$  mm Hg od výchozí hodnoty) bylo častější u jedinců léčených 110 mikrogramy flutikason-furoátu: 7 (2 %) jedinců léčených 110 mikrogramy flutikason-furoátu jednou denně a 1 jedinec ( $<1$  %) ve skupině s placebem. Tyto jevy byly přechodné u šesti jedinců ve skupině používající flutikason-furoát a u jednoho jedince ve skupině s placebem. V 52. a 104. týdnu mělo 95 % jedinců v obou léčebných skupinách zvýšení opacity zadní subkapsulární vrstvy čočky  $\pm 0,1$  výchozí hodnoty na každém oku a ve 104. týdnu mělo  $\leq 1$  % jedinců v obou léčených skupinách zvýšení opacity zadní subkapsulární vrstvy čočky  $\geq 0,3$  od výchozí hodnoty. V 52. a 104. týdnu měla většina jedinců ( $> 95$  %) hodnoty IOP v rozmezí  $\pm 5$  mm Hg od základní hodnoty. Zvýšení opacity zadní subkapsulární vrstvy čočky nebo IOP nebylo doprovázeno žádnými nežádoucími účinky jako je katarakta nebo glaukom.

### Pediatrická populace

#### *Sezónní a celoroční alergická rinitida u dětí*

Dávkování léků u pediatrických pacientů je založeno na hodnocení dat účinnosti napříč populací dětí s alergickou rinitidou.

U sezónní alergické rinitidy byl flutikason-furoát nosní sprej v dávce 110 mikrogramů jednou denně účinný, ale nebyly pozorovány významné rozdíly mezi flutikason-furoátem nosním sprejem v dávce 55 mikrogramů jednou denně a placebem v žádném cílovém parametru.

U celoroční alergické rinitidy ukázal flutikason-furoát nosní sprej v dávce 55 mikrogramů jednou denně vyváženější profil účinnosti než flutikason-furoát nosní sprej v dávce 110 mikrogramů jednou denně po 4 týdny léčby. Post-hoc analýza po 6 a 12 týdnech ve stejné studii právě tak jako 6týdenní studie bezpečnosti zkoumající osu HPA podpořily účinnost flutikason-furoátu nosního spreje v dávce 110 mikrogramů jednou denně.

6týdenní studie, která hodnotila účinnost flutikason-furoátu nosního spreje v dávce 110 mikrogramů jednou denně na adrenální funkci u dětí ve věku od 2 do 11 let prokázala, že nedošlo k významnému vlivu na 24hodinové profily sérového kortizolu ve srovnání s placebem.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická jednoletá placebem kontrolovaná klinická studie s paralelním uspořádáním skupin zaměřená na hodnocení růstu hodnotila účinek denně podávaného flutikason-furoátu nosního spreje v dávce 110 mikrogramů na rychlost růstu u 474 prepubertálních dětí (dívky ve věku 5 až 7,5 roku a chlapci ve věku 5 až 8,5 roku) měřením jejich výšky stadiometrem. Průměrná rychlost růstu byla u léčby po dobu 52 týdnů nižší u pacientů používajících flutikason-furoát (5,19 cm/rok) ve srovnání s placebem (5,46 cm/rok). Průměrný rozdíl byl při léčbě  $-0,27$  cm za rok [95% CI  $-0,48$  až  $-0,06$ ].

#### *Sezónní a celoroční alergická rinitida u dětí (mladších než 6 let)*

Studie bezpečnosti a účinnosti byly provedeny u 271 pacientů ve věku od 2 do 5 let se sezónní a celoroční alergickou rinitidou, z nichž bylo 176 vystaveno flutikason-furoátu.

Bezpečnost a účinnost v této skupině nebyly dostatečně stanoveny.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Flutikason-furoát podléhá neúplnému vstřebávání a významné metabolizaci při prvním průchodu játry a střevem, což vede k zanedbatelné systémové expozici. Intranazální dávkování 110 mikrogramů jednou denně nevede typicky k měřitelné plazmatické koncentraci ( $<10$  pg/ml). Absolutní biologická dostupnost intranazálního flutikason-furoátu je 0,50 %, takže méně než 1 mikrogram flutikason-furoátu by byl systémově dostupný po podání 110 mikrogramů (viz bod 4.9).

### Distribuce

Vazba flutikason-furoátu na plazmatické proteiny je vyšší než 99 %. Flutikason-furoát má velký distribuční objem v ustáleném stavu, v průměru 608 l.

### Biotransformace

Flutikason-furoát je ze systémové cirkulace vyloučen velmi rychle (celková plazmatická clearance je 58,7 l/h), hlavně játry biotransformací na neúčinný 17 $\beta$ -karboxylový metabolit (GW694301X) prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 CYP3A4. Základní cestou metabolické přeměny byla hydrolyza S-fluoromethyl karbothioátu s tvorbou 17 $\beta$ -karboxylového metabolitu. Studie *in vitro* neodhalily výskyt odštěpení furoátové skupiny s tvorbou flutikasonu.

## Eliminace

Po perorálním a nitrožilním podání probíhá vylučování flutikason-furoátu a jeho metabolitů primárně stolicí, do které se dostávají se žlučí. Po nitrožilním podání je průměrný poločas fáze eliminace 15,1 hodiny. Vylučování ledvinami je přibližně 1 % po perorálním podání a 2 % po nitrožilním podání.

## Pediatrická populace

Po intranazálním podání dávky 110 mikrogramů jednou denně není u většiny pacientů flutikason-furoát v plazmě detekovatelný (<10 pg/ml). Detekovatelné množství bylo zjištěno u 15,1 % pediatrických pacientů po podání intranazální dávky 110 mikrogramů jednou denně a pouze u 6,8 % pediatrických pacientů po podání dávky 55 mikrogramů jednou denně. Nebyly prokázány vyšší detekovatelné hladiny flutikason-furoátu u mladších dětí (mladších než 6 let). Střední koncentrace flutikason-furoátu u těchto jedinců s detekovatelnými hladinami u dávky 55 mikrogramů byly 18,4 pg/ml pro 2 – 5 let a 18,9 pg/ml pro 6 – 11 let.

U dávky 110 mikrogramů byly střední koncentrace u těchto jedinců s detekovatelnými hladinami 14,3 pg/ml pro 2 – 5 let a 14,4 pg/ml pro 6 – 11 let. Tyto hodnoty jsou podobné hodnotám pozorovaným u dospělých (12+), kde byly střední koncentrace u těchto jedinců s detekovatelnými hladinami 15,4 pg/ml u dávky 55 mikrogramů a 21,8 pg/ml u dávky 110 mikrogramů.

## Starší pacienti

Pouze malý počet starších pacientů ( $\geq 65$  let,  $n = 23/872$ ; 2,6 %) poskytl farmakokinetické údaje. U starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty se neprokázal vyšší výskyt pacientů s detekovatelnou koncentrací flutikason-furoátu.

## Porucha funkce ledvin

Flutikason-furoát není po intranazálním podání detekovatelný v moči u zdravých dobrovolníků. Méně než 1 % s dávkou souvisejícího množství látky je vylučováno močí, a proto se neočekává ovlivnění farmakokinetiky flutikason-furoátu při poruše funkce ledvin.

## Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupná data související s podáním intranazálního flutikason-furoátu. Jsou k dispozici data po inhalačním podání flutikason-furoátu (jako flutikason-furoátu nebo flutikason-furoátu/vilanterolu) jedincům s poruchou funkce jater, která platí také pro intranazální podání. Studie s jednotlivou dávkou 400 mikrogramů perorálně inhalovaného flutikason-furoátu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) vedlo ke zvýšení  $C_{\max}$  (42 %) a AUC (0- $\infty$ ) (172 %) a mírnému (v průměru 23 %) snížení hladin kortizolu u pacientů ve srovnání se zdravými jedinci. Po opakovaném podávání perorálně inhalovaného flutikason-furoátu/vilanterolu po dobu 7 dní, došlo k nárůstu systémové expozice flutikason-furoátu [v průměru dvojnásobně, měřeno pomocí AUC(0-24)] u jedinců se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída B nebo C dle Childa a Pugh) ve srovnání se zdravými jedinci. Zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (flutikason-furoát/vilanterol 200/25 mikrogramů) bylo spojeno s průměrným snížením kortizolu o 34 % v séru ve srovnání se zdravými jedinci. Nebyl pozorován žádný vliv na sérovou hladinu kortizolu u jedinců s těžkou poruchou funkce jater (flutikason-furoát/vilanterol

100/12,5 mikrogramu). Na základě těchto nálezů se nepředpokládá, že by předpokládaná průměrná expozice 110 mikrogramům intranazálního flutikason-furoátu u této populace pacientů vedla k supresi kortizolu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nálezy z obecných toxikologických studií byly podobné jako po podání jiných glukokortikoidů a jsou spojovány s vystupňovanou farmakologickou aktivitou. Tyto nálezy nejsou pravděpodobně relevantní pro člověka při podávání doporučených intranazálních dávek, které vedou k minimální systémové expozici. V konvenčních testech genotoxicity nebyly pozorovány žádné genotoxické účinky flutikason-furoátu. Dále ve dvouleté inhalační studii u potkanů a myši nebyl pozorován zvýšený výskyt nádorů souvisejících s léčbou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

glukóza  
mikrokrytalická celulóza (E 460)  
sodná sůl karmelózy (E 466)  
polysorbát 80 (E 433)  
benzalkonium-chlorid  
dinatrium-edetát  
voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření: 2 měsíce

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před chladem nebo mrazem.  
Víčko vždy ponechte nasazené.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

12 ml lahvička z jantarově zbarveného skla třídy III opatřená dávkovací rozprašovací pumpičkou (polypropylen/hliník), nosním aplikátorem (aktuátor) (polypropylen) a ochranným víčkem.

Přípravek je dostupný v jedné velikosti balení: 1 lahvička se 120 vstříky.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

69/535/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 6. 2024  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 3. 2025