



Versión 8.0 - Dic2018 - TGA AU



Furoato de Fluticasone

Nombre de la Medicina

Furoato de fluticasona

1.- Composición Cualitativa y cuantitativa

AVAMYS Aerosol Nasal es una suspensión blanca de furoato de fluticasona micronizado para administración tópica a la mucosa nasal por medio de una bomba atomizadora dosificadora de aerosol. Cada pulverización de la suspensión proporciona aproximadamente 27.5 microgramos de furoato de fluticasona micronizado como una dosis ex-dispositivo.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la Sección 6.1 LISTA DE EXCIPIENTES.

2.- Forma Farmacéutica

Suspensión para aerosol.

3.- Datos Clínicos

3.1.- Indicaciones Terapéuticas

Para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y la rinitis alérgica perenne en adultos y niños de 2 años en adelante.

3.2.- Dosis y Forma de Administración

El aerosol nasal de furoato de fluticasona es solo para administración por vía intranasal.

Para obtener un beneficio terapéutico completo, se recomienda el uso regular. El inicio de la acción se ha observado tan pronto como 8 horas después de la administración. Puede tomar varios días de tratamiento para lograr el máximo beneficio. La ausencia de un efecto inmediato debe explicarse al paciente.

Se debe indicar a los pacientes que el dispositivo debe estar preparado:

- antes del primer uso, y
- si se deja la tapa
- si el dispositivo no parece funcionar
- si el aerosol nasal no se ha usado durante 30 días o más.

Para preparar el dispositivo, el aerosol nasal debe agitarse vigorosamente durante aproximadamente 10 segundos con la tapa puesta. Esto es importante ya que el furoato de fluticasona es una suspensión espesa que se vuelve líquida cuando se agita vigorosamente. Solo rociará cuando se vuelva líquido.

Luego, el paciente debe presionar el botón firmemente hasta el fondo, aproximadamente 6 veces hasta que se vea una neblina fina (para garantizar que se administre una dosis completa).

Una vez preparado, el paciente debe agitar el aerosol nasal vigorosamente cada vez antes de usarlo.

La tapa debe reemplazarse después de su uso para mantener limpia la boquilla y evitar la necesidad de volver a cebar.

Los pacientes deben seguir las instrucciones paso a paso en el folleto de instrucciones para su uso y manejo.

Para la Rinitis Alérgica Estacional y la Rinitis Alérgica Perenne

Adultos y Adolescentes (a Partir de 12 Años)

La dosis inicial recomendada es de 2 pulverizaciones (27.5 microgramos de furoato de fluticasona por pulverización) en cada orificio nasal una vez al día (dosis diaria total, 110 microgramos).

Una vez que se logra un control adecuado de los síntomas, la reducción de la dosis a un aerosol en cada fosa nasal una vez al día (dosis diaria total, 55 microgramos) puede ser eficaz para el mantenimiento.

Niños (de 2 a 11 Años de Edad)

La dosis inicial recomendada es 1 pulverización (27.5 microgramos de furoato de fluticasona por pulverización) en cada orificio nasal una vez al día (dosis diaria total, 55 microgramos).

Los pacientes que no responden adecuadamente a 1 pulverización en cada orificio nasal una vez al día (dosis diaria total, 55 microgramos) pueden usar 2 pulverizaciones en cada orificio nasal una vez al día (dosis diaria total, 110 microgramos). Una vez que se logra un control adecuado de los síntomas, se recomienda reducir la dosis a 1 pulverización en cada orificio nasal una vez al día (dosis diaria total, 55 microgramos).

Niños Menores de 2 Años.

No hay experiencia en niños menores de 2 años.

Grupos especiales de Pacientes

Pacientes de Edad Avanzada

No se requiere ajuste de dosis. (Ver Sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS, Poblaciones especiales de pacientes).

Pacientes Renales

No se requiere ajuste de dosis. (Ver Sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS, Poblaciones especiales de pacientes).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis a la dosis indicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS, poblaciones especiales de pacientes).

3.3.- Contraindicaciones

AVAMYS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de las preparaciones (consulte la Sección 2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA y la Sección 6.1 LISTA DE EXCIPIENTES).

3.4.- Advertencias y Precauciones Especiales de uso

Al igual que con todos los corticosteroides intranasales, la carga sistémica total de los corticosteroides debe considerarse siempre que se prescriban otras formas de corticosteroides al mismo tiempo.

Infección Local

La infección de las vías respiratorias nasales debe tratarse adecuadamente, pero no constituye una contraindicación para el tratamiento con AVAMYS. Después de la cirugía nasal, la curación debe haber ocurrido antes de su uso.

La candidiasis nasofaríngea puede ocurrir en pacientes tratados con esteroides intranasales, como un efecto de clase. Se debe tener especial cuidado al tratar pacientes que pueden ser susceptibles a las infecciones por candida (por ejemplo, diabéticos).

Efectos Sistémicos / Función Adrenocortical

Se han informado efectos sistémicos con corticosteroides nasales, particularmente a dosis altas prescritas por períodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran que con los corticosteroides orales y pueden variar en pacientes individuales y entre diferentes preparaciones de corticosteroides. Los productos de esteroides intranasales están diseñados para administrar medicamentos directamente a la mucosa nasal con el fin de minimizar la exposición general a los glucocorticoides sistémicos y los efectos secundarios.

Los corticosteroides tópicos pueden absorberse en cantidades que pueden tener efectos sistémicos. El uso de dosis excesivas puede causar la supresión de la función HPA, la reducción de la densidad ósea y el retraso de la tasa de crecimiento en adolescentes y niños.

Aún no se ha establecido la dosis más baja de AVAMYS que causa la supresión del eje HPA, los efectos sobre la densidad mineral ósea o el retraso del crecimiento. Sin embargo, la biodisponibilidad sistémica del furoato de fluticasona es baja (estimada en 0.50%) cuando se administra como AVAMYS y esto limita el potencial de efectos secundarios sistémicos. La medición de las concentraciones séricas de cortisol en los estudios clínicos no sugirió ninguna supresión del eje HPA con las dosis recomendadas.

Efectos Oculares

Al igual que con otros corticosteroides intranasales, los médicos deben estar atentos a la evidencia de efectos sistémicos, incluidos los cambios oculares. Se han notificado casos raros de glaucoma y aumento de la presión intraocular después de la administración de corticosteroides intranasales, como un efecto de clase. Por lo tanto, se garantiza una monitorización estrecha en pacientes con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma y / o cataratas.

Si un paciente presenta un cambio en la visión, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR).

La coriorretinopatía central grave es una reacción adversa con una frecuencia de aparición rara que se caracteriza por la acumulación de fluido subretinal y que finalmente puede ocasionar desprendimiento de retina. La CSCR típicamente afecta un solo ojo y puede causar visión borrosa y distorsionada en el ojo afectado a menudo con los objetos más pequeños. Los pacientes también pueden presentar dificultad con las luces brillantes y sensibilidad de contraste.

Aunque el mecanismo exacto que conduce a algunos pacientes a desarrollar CSCR es desconocido, varios posibles factores de riesgo han sido descritos e incluyen el uso de corticoides sistémicos, embarazo y síndrome de Cushing. Sin embargo, se ha descrito recientemente, después de la administración local de corticoides vía inhalada e intranasal, epidural, intraarticular, dérmica y periocular. Este efecto puede ocurrir con todas las formulaciones de corticoides.

Uso Pediátrico

Se ha informado retraso en el crecimiento en niños que reciben algunos corticosteroides nasales a dosis autorizadas. Se ha observado una reducción en la velocidad de crecimiento en niños tratados con furoato de fluticasona 110 microgramos diarios durante un año (consulte la Sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS (EFECTOS INDESEABLES) y la Sección 5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). Por lo tanto, los niños deben mantenerse con la dosis más baja que proporcione un control adecuado de los síntomas (ver Sección 4.2 DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

Los posibles efectos de crecimiento del tratamiento deben compararse con los beneficios clínicos y la disponibilidad de alternativas no corticosteroides seguras y efectivas.

Se recomienda controlar regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides nasales. Si el crecimiento se ralentiza, la terapia debe revisarse con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides nasales si es posible, a la dosis más baja a la que se mantenga un control efectivo de los síntomas. Además, se debe considerar derivar al paciente a un especialista pediátrico.

Uso en Ancianos

No se requiere ajuste de dosis (Ver Sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS - Poblaciones especiales de pacientes).

Efectos en Pruebas de Laboratorio

Datos no disponibles.

Advertencias Sobre Excipientes

Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0.00825 mg de cloruro de benzalconio en cada atomización equivalente a 0.015% p/p de la suspensión.

3.5.- Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacciones

El furoato de fluticasona se elimina rápidamente mediante un amplio metabolismo de primer paso mediado por el citocromo P450 3A4. En un estudio de interacción farmacológica del furoato de fluticasona intranasal con el potente inhibidor de CYP3A4 ketoconazol, hubo más sujetos con concentraciones medibles de furoato de fluticasona en el grupo de ketoconazol (6 de los 20 sujetos) en comparación con el placebo (1 de 20 sujetos). Este pequeño aumento en la exposición no resultó en una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de cortisol en suero de 24 horas entre los dos grupos.

Los datos de inducción e inhibición enzimática sugieren que no existe una base teórica para anticipar las interacciones metabólicas entre el furoato de fluticasona y el metabolismo mediado por el citocromo P450 de otros compuestos a dosis intranasales clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se han realizado estudios clínicos para investigar las interacciones del furoato de fluticasona con otros medicamentos (ver sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Según los datos con otro glucocorticoide metabolizado por CYP3A4, no se recomienda la administración conjunta con ritonavir debido al riesgo potencial de una mayor exposición sistémica al furoato de fluticasona.

3.6.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Efectos Sobre la Fertilidad

No hubo efectos sobre el rendimiento de apareamiento o la fertilidad de ratas macho o hembra en las que se logró la exposición sistémica al furoato de fluticasona por administración inhalatoria.

Uso en Embarazo - Embarazo Categoría B3

No hay pruebas suficientes de la seguridad del furoato de fluticasona en el embarazo humano. Se sabe que los corticosteroides absorbidos sistémicamente inducen efectos fetotóxicos y teratogénicos en estudios con roedores. Sin embargo, no se han informado efectos equivalentes cuando estos compuestos se han administrado a humanos durante el embarazo. Tras la administración intranasal de furoato de fluticasona a la dosis humana máxima recomendada (110 microgramos por día), las concentraciones plasmáticas generalmente no eran cuantificables (ver sección 5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Se espera que la exposición fetal y, por lo tanto, el potencial de toxicidad para la reproducción sea muy baja. Al igual que con otros compuestos de esta clase, el uso de AVAMYS durante el embarazo solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Uso en Lactancia

No se ha investigado la excreción de furoato de fluticasona en la leche materna humana. Se sabe que las drogas relacionadas se excretan en la leche de ratas lactantes. Sin embargo, los niveles plasmáticos en pacientes después de la aplicación intranasal de furoato de fluticasona a las dosis recomendadas son bajos y, por lo tanto, es probable que la cantidad de fluticasona ingerida por el recién nacido sea muy pequeña.

3.7.- Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas

Es poco probable que el furoato de fluticasona produzca un efecto.

3.8.- Efectos Adversos (Efectos no Deseables)

El aerosol nasal AVAMYS fue bien tolerado en sujetos adultos, adolescentes y pediátricos de 2 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional y / o rinitis alérgica perenne durante períodos de tratamiento de dos y seis semanas. El compuesto también fue bien tolerado en el uso a largo plazo durante un período de 12 semanas en sujetos pediátricos y durante un período de un año en sujetos adultos y adolescentes.

Eventos Adversos

A continuación, se proporciona un resumen de los eventos adversos que ocurren con una incidencia de $\geq 3\%$ y con mayor frecuencia en el furoato de fluticasona que en el grupo placebo en el estudio de seguridad a largo plazo de rinitis alérgica perenne para adultos y adolescentes (FFR102123):

Evento adverso	Número (%) de sujetos	
	Placebo (N=201)	Furoato de fluticasona 110 microgramos (N=605)
Nasofaringitis	51 (25)	157 (26)
Epistaxis	17 (8)	123 (20)
Dolor de espalda	12 (6)	39 (6)
Tos	7 (3)	29 (5)
Dolor dental	5 (2)	29 (5)
Nausea	6 (3)	20 (3)
Faringitis	5 (2)	18 (3)
Diarrea	5 (2)	17 (3)
Bronquitis	4 (2)	17 (3)
Conjuntivitis	3 (1)	18 (3)

Sequedad nasal	1 (<1)	17 (3)
----------------	--------	--------

Reacciones Adversas

Los datos de grandes ensayos clínicos se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de frecuencia:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1000 y <1/100
Raras	≥ 1 / 10000 y <1/1000
Muy raro	<1 / 10000

Trastornos respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Muy frecuentes epistaxis

La epistaxis fue generalmente de intensidad leve a moderada. En adultos y adolescentes, la incidencia de epistaxis fue mayor en el uso a largo plazo (más de seis semanas) que en el uso a corto plazo (hasta seis semanas). En estudios clínicos pediátricos de hasta 12 semanas de duración, la incidencia de epistaxis fue similar entre el furoato de fluticasona y el placebo.

Frecuentes ulceración nasal.

Niños

Frecuencia no conocida retraso del crecimiento.

En un estudio clínico de un año que evaluó el crecimiento en niños en pre-pubertad que recibieron 110 microgramos de furoato de fluticasona una vez al día, una diferencia de tratamiento promedio de -0.27 cm por año (intervalo de confianza del 95%: -0.48, -0.06 cm) en la velocidad de crecimiento fue observado en comparación con placebo (ver Sección 5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS, Ensayos clínicos).

Datos Posteriores a la Comercialización

Trastornos del Sistema Inmunitario

Raras reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Trastornos del Sistema Nervioso

Frecuentes dolor de cabeza.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco frecuentes Rinalgia, molestias nasales (incluyendo ardor nasal, irritación nasal y dolor nasal), sequedad nasal.
Muy raros perforación del tabique nasal

En la fase de postcomercialización se han reportado casos de coriorretinopatía central grave asociados a la administración de corticoides por vía de administración local y sistémica.

Informar Sospechas de Efectos Adversos

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio-riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas en www.tga.gov.au/reporting-problems.

3.9.- Sobredosis

En un estudio de biodisponibilidad, se administraron dosis intranasales de hasta 2640 microgramos por día durante tres días sin que se observaran efectos adversos sistémicos. (Consulte la Sección 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Es poco probable que una sobredosis aguda requiera otra terapia que no sea observación.

4.- Propiedades Farmacológicas

4.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

El furoato de fluticasona es un corticosteroide trifluorado sintético que posee una afinidad muy alta por el receptor de glucocorticoides y, cuando se administra por vía intranasal, tiene una potente acción antiinflamatoria en las vías respiratorias.

Ensayos Clínicos

Rinitis Alérgica Estacional y Perenne en Adultos y Adolescentes (a Partir de 12 Años)

Cinco ensayos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo han investigado la seguridad y la eficacia del aerosol nasal AVAMYS 110 microgramos una vez al día en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne. Los cinco ensayos incluyen un ensayo de rango de dosis de 2 semanas en pacientes con rinitis alérgica estacional (FFR20001), tres ensayos de eficacia de 2 semanas en pacientes con rinitis alérgica estacional (FFR30003, FFR103184, FFR104861) y un ensayo de eficacia de 4 semanas en pacientes con rinitis alérgica perenne (FFR30002).

La variable de eficacia primaria para todos los estudios se basó en la evaluación diaria de cuatro síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, picazón nasal y estornudos) utilizando una escala de puntuación categórica de cuatro puntos (0 [ninguno] a 3 [grave]), con el puntaje máximo de 12, llamado puntaje total de síntomas nasales (TNSS). El TNSS reflexivo (rTNSS) requiere que el paciente registre la gravedad de los síntomas durante las 12 horas anteriores; El TNSS instantáneo (iTNSS) requiere que el paciente registre la gravedad de los síntomas en el momento inmediatamente anterior a la siguiente dosis. Los puntajes de rTNSS de la mañana y de la tarde se promediaron durante el período de tratamiento y la diferencia en el placebo en el cambio con respecto al rTNSS basal fue la variable de eficacia primaria.

Se evaluaron variables clave de eficacia secundaria adicionales, incluido el cambio medio desde el inicio durante todo el período de tratamiento en iTNSS previo a la dosis de AM, el cambio medio desde el inicio durante todo el período de tratamiento en la puntuación de síntomas oculares totales reflectantes diarios (rTOSS) (aplicable solo a los ensayos de rinitis alérgica estacional, excluyendo FFR20001) y la percepción de los pacientes de la respuesta general al tratamiento. La puntuación total de síntomas oculares (TOSS) se calculó en la evaluación diaria de tres síntomas oculares (picazón / ardor, lagrimeo / lagrimeo y enrojecimiento) utilizando una escala de puntuación categórica de cuatro puntos (0 [ninguno] a 3 [grave]), con un puntaje máximo de 9.

En los cuatro ensayos de rinitis alérgica estacional, el aerosol nasal AVAMYS 110 microgramos una vez al día mejoró significativamente los síntomas nasales (que comprenden rinorrea, congestión nasal, estornudos y picazón nasal) y síntomas oculares (que comprenden picazón / ardor, lagrimeo / lagrimeo y enrojecimiento de los ojos) en comparación con placebo (ver Tabla 1). La mejora se mantuvo durante las 24 horas completas después de la administración una vez al día según lo evaluado por iTNSS previo a la AM (el efecto del tratamiento varió de -0.902 a -1.898, p <0.001 en los cuatro estudios). Se observó una mejora similar para AM rTNSS y PM rTNSS y AM rTOSS y PM rTOSS, lo que sugiere un alivio constante durante el día y la noche de los síntomas nasales y oculares.

Rinitis alérgica estacional: criterios de valoración principales primarios y secundarios

Estudio	Punto final primario: rTNSS diario		Punto final secundario: rTOSS diario	
	Diferencia media de LS (95% CI)	Valor-p	Diferencia media de LS (95% CI)	Valor-p
FFR20001	-2.012 (-2.58, -1.44)	<0.001	-	-
FFR30003	-0.777 (-1.28, -0.27)	0.003	-0.546 (-0.95, -0.14)	0.008
FFR103184	-1.757 (-2.28, -1.23)	<0.001	-0.741 (-1.14, -0.34)	<0.001
FFR104861	-1.473 (-2.01, -0.94)	<0.001	-0.600 (-1.01, -0.19)	0.004

rTNSS = puntajes reflectantes de síntomas nasales totales (que comprenden rinorrea, congestión nasal, estornudos y picazón nasal);
rTOSS = puntajes de síntomas oculares totales reflectantes (que comprenden picazón / ardor, lagrimeo / lagrimeo y enrojecimiento de los ojos);
LS = Mínimo cuadrado; Diferencia media de LS = cambio medio de LS desde el inicio en activo - cambio medio de LS desde el inicio en placebo;
CI = intervalo de confianza

El inicio de la acción se experimentó tan pronto como ocho horas después de la administración inicial. Se observó una mejoría significativa en los síntomas en las primeras 24 horas en todos los estudios, y continuó mejorando durante varios días.

El aerosol nasal AVAMYS mejoró significativamente la percepción de los pacientes de la respuesta general a la terapia. Además, la calidad de vida de los pacientes (evaluada por el Cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis - RQLQ) mejoró significativamente desde el inicio con el aerosol nasal AVAMYS en comparación con el placebo (Diferencia mínima importante en todos los estudios = mejora de al menos -0.5 sobre el placebo; la diferencia de tratamiento varió de -0.572 a -1.000, p <0.001, en los cuatro estudios).

En el Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne

El aerosol nasal AVAMYS 110 microgramos una vez al día mejoró significativamente los síntomas nasales en comparación con el placebo (cambio promedio desde el inicio en el rTNSS diario, diferencia media de LS = -0.706, p = 0.005, IC 95% -1.20, -0.21). La mejora en los síntomas nasales se mantuvo durante las 24 horas después de la administración una vez al día. La percepción de los pacientes de la respuesta general a la terapia mejoró significativamente en comparación con el placebo. Aunque se observaron mejoras numéricas en las puntuaciones generales de RQLQ con el aerosol nasal AVAMYS de 110 microgramos, estas no fueron estadísticamente significativas en comparación con el placebo.

En un estudio de dos años diseñado para evaluar la seguridad ocular de AVAMYS (110 microgramos una vez al día en aerosol intranasal), los adultos y adolescentes con rinitis alérgica perenne recibieron ya sea aerosol nasal AVAMYS (n = 367) o placebo (n = 181). Los resultados primarios [tiempo de aumento de la opacidad subcapsular posterior (≥0.3 unidades desde el inicio en el Sistema de Clasificación de Opacidades de Lentes, Versión III (grado LOCS III, un sistema de clasificación de comparación visual)) y tiempo para aumentar la presión intraocular (PIO; ≥7 mmHg desde el inicio)] no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos. Los aumentos en la opacidad subcapsular posterior (≥0.3 unidades desde el inicio) fueron más frecuentes en sujetos tratados con AVAMYS spray nasal de 110 microgramos [14 (4%)] versus placebo [4 (2%)] y fueron de naturaleza transitoria para diez sujetos en el Grupo de pulverización nasal AVAMYS y dos sujetos en el grupo placebo. Los aumentos en la PIO (≥7 mmHg desde el inicio) fueron más frecuentes en sujetos tratados con AVAMYS 110 microgramos en aerosol nasal: 7 (2%) para AVAMYS 110 microgramos en aerosol nasal una vez al día y 1 (<1%) para placebo. Estos eventos fueron de naturaleza transitoria para cuatro sujetos en el grupo de pulverización nasal AVAMYS y un sujeto placebo; para dos sujetos adicionales en el grupo de furoato de fluticasona, el hallazgo ocurrió en la visita final y no se pudo determinar si el evento fue transitorio o no. En las semanas 52 y 104, el 95% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento tenían valores de opacidad subcapsular posterior dentro de ± 0.1 de los valores basales para cada ojo y, en la semana 104, ≤1% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento tenían un aumento ≥0.3 desde el inicio en opacidad subcapsular posterior.

En las semanas 52 y 104, la mayoría de los sujetos (>95%) tenían valores de PIO dentro de ± 5 mmHg del valor basal. Los aumentos en la opacidad subcapsular posterior o PIO no fueron acompañados por ningún evento adverso de cataratas o glaucoma.

Rinitis Alérgica Estacional y Perenne en Niños (de 2 a 11 Años de Edad)

La dosis pediátrica se basa en la evaluación de los datos de eficacia en la población de rinitis alérgica en niños.

Dos ensayos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo han investigado la seguridad y la eficacia del aerosol nasal AVAMYS de 55 microgramos y 110 microgramos una vez al día en el tratamiento de niños de 2 a <12 años de edad con síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne.

En el Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional

(FFR100010) de dos semanas de duración, el aerosol nasal AVAMYS 110 microgramos una vez al día fue efectivo en primaria (rTNSS diario, diferencia media de LS = -0.616, p = 0.025, IC 95% -1.15, -0.08) y todos los puntos finales nasales secundarios, excepto la puntuación reflexiva individual para la rinorrea. No se observaron diferencias significativas entre el aerosol nasal AVAMYS de 55 microgramos y el placebo en ningún criterio de valoración.

En el Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne

(FFR30008) de doce semanas de duración, con el criterio de valoración primario evaluado durante las primeras 4 semanas, el aerosol nasal AVAMYS de 55 microgramos una vez al día fue efectivo en el rTNSS diario (diferencia media de LS = -0.754, p = 0.003, 95% CI -1.24, -0.27). Aunque hubo una tendencia hacia la mejora en rTNSS con el aerosol nasal AVAMYS 110 microgramos, esto no alcanzó significación estadística (diferencia media de LS = -0.452, p = 0.073, IC 95%: -0.95, 0.04).

Los resultados de eficacia anteriores se basan en niños de 6 a <12 años de edad. La eficacia en niños de 2 a <6 años fue respaldada por una disminución numérica en el rTNSS.

Un estudio de crecimiento clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, controlado con placebo de un año (FFR101782) evaluó el efecto del aerosol nasal AVAMYS en aerosol nasal de 110 microgramos diarios sobre la velocidad de crecimiento en 474 niños en pre-pubertad (5 a 7.5 años de edad para niñas y de 5 a 8.5 años para niños) con estadiometría. La velocidad media de crecimiento durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los pacientes que recibieron el aerosol nasal AVAMYS (5,19 cm / año) en comparación con el placebo (5,46 cm / año). La diferencia de tratamiento promedio fue de -0.27 cm por año [IC del 95%: -0,48 a -0,06].

Al inicio del estudio, la rTNSS media diaria de 24 h según lo informado por los sujetos en el grupo placebo fue similar a la rTNSS informada por el grupo de pulverización nasal AVAMYS (6.099 y 6.118, respectivamente). Las rTNSS diarias de 24 h disminuyeron tanto en los grupos de aerosol nasal de placebo como de AVAMYS durante 1-52 semanas de tratamiento. Esta reducción en los puntajes de los síntomas nasales fue consistentemente igual o mayor para el grupo tratado con aerosol nasal AVAMYS (cambio promedio desde el inicio -1.23) durante las semanas de tratamiento 1-52 en comparación con el grupo tratado con placebo (cambio promedio desde la línea de base -0,99). El cumplimiento del tratamiento del estudio basado en las grabaciones diarias del diario electrónico fue alto y similar entre los grupos de tratamiento, y fue respaldado por cambios en los pesos de los dispositivos de aerosol nasal.

Estos hallazgos pueden deberse a varios factores, incluido el aumento y la disminución naturales en la frecuencia y gravedad de los síntomas de PAR; la naturaleza subjetiva de las calificaciones de los síntomas; variaciones en la madurez de los pacientes; la necesidad de asistencia parental para calificar los síntomas; y la disponibilidad del estudio suministró jarabe de loratadina.

El uso medio de medicación de rescate con jarabe de loratadina fue de aproximadamente 0,5 cucharaditas por día para ambos grupos de tratamiento durante el período de tratamiento de 52 semanas. Hubo pocos cambios con respecto al valor inicial en el porcentaje de días sin rescate para ambos grupos de tratamiento (-2.23%, placebo; -2.96%, aerosol nasal AVAMYS).

4.2.- Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

El furoato de fluticasona sufre un extenso metabolismo de primer paso y una absorción incompleta en el hígado y el intestino, lo que resulta en una exposición sistémica insignificante. La dosis intranasal de 110 microgramos una vez al día no suele dar lugar a concentraciones plasmáticas medibles (<10 picogramos / ml). El furoato de fluticasona tiene una biodisponibilidad sistémica baja (0,50%) a dosis intranasales de hasta 2640 microgramos por día.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del furoato de fluticasona es superior al 99%. El furoato de fluticasona se distribuye ampliamente con un volumen de distribución en estado estable de, en promedio, 608 L.

Metabolismo

El furoato de fluticasona se elimina rápidamente (aclaramiento plasmático total de 58.7L / h) de la circulación sistémica principalmente por metabolismo hepático a un metabolito 17-beta-carboxílico inactivo, por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. La ruta principal del metabolismo fue la hidrólisis de la función de S-fluorometil carboatoato para formar el metabolito del ácido 17-beta-carboxílico. Los estudios in vivo no han revelado evidencia de escisión del resto furoato para formar fluticasona.

Excreción

La eliminación se realizó principalmente por vía fecal después de la administración oral e intravenosa indicativa de excreción de furoato de fluticasona y sus metabolitos a través de la bilis. Tras la administración intravenosa, la vida media de la fase de eliminación promedió 15.1 horas. La excreción urinaria representó aproximadamente el 1% y el 2% de la dosis administrada por vía oral e intravenosa, respectivamente.

Poblaciones Especiales de Pacientes

Adulto Mayor

Solo un pequeño número de sujetos de edad avanzada (n = 23/872; 2.6%) proporcionó datos farmacocinéticos. No hubo evidencia de una mayor incidencia de sujetos con concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona en los ancianos, en comparación con los sujetos más jóvenes.

Niños

El furoato de fluticasona generalmente no es cuantificable (<10 picogramos / ml) luego de la administración intranasal de 110 microgramos una vez al día. Se observaron niveles cuantificables en <16% de los pacientes pediátricos después de la administración intranasal de 110 microgramos una vez al día y solo <7% de los pacientes pediátricos después de 55 microgramos una vez al día. No hubo evidencia de una mayor incidencia de niveles cuantificables de furoato de fluticasona en niños más pequeños (menores de 6 años).

Insuficiencia Renal

El furoato de fluticasona no es detectable en la orina de voluntarios sanos después de la administración intranasal.

Menos del 1% del material relacionado con la dosis se excreta en la orina y, por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal afecte la farmacocinética del furoato de fluticasona.

Deterioro Hepático

No hay datos sobre el furoato de fluticasona intranasal en sujetos con insuficiencia hepática. Los datos están disponibles después de la administración inhalada de furoato de fluticasona (como furoato de fluticasona o furoato de fluticasona / vilanterol) a sujetos con insuficiencia hepática que también son aplicables para la administración intranasal. Un estudio de una dosis única de 400 microgramos de furoato de fluticasona inhalado por vía oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) resultó en un aumento de la C_{max} (42%) y el AUC_(0-24h) (172%) en comparación con sujetos sanos. Después de la administración repetida de furoato / vilanterol de fluticasona inhalado por vía oral durante 7 días, hubo un aumento en la exposición sistémica de furoato de fluticasona (hasta 3 veces según lo medido por AUC_(0-24h)) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El aumento de la exposición sistémica al furoato de fluticasona (furoato de fluticasona / vilanterol 200/25 microgramos) en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) se asoció con una reducción promedio del 34% en el cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. En sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) que recibieron una dosis más baja de 100 / 12.5 microgramos, no hubo reducción en el cortisol sérico. Con base en estos hallazgos, no se esperaría que la exposición promedio predicha para 110 microgramos de furoato de fluticasona intranasal en esta población de pacientes produzca una supresión clínicamente significativa del cortisol.

4.3.- Datos de Seguridad Preclínicas

Genotoxicidad

No hubo evidencia de un potencial de genotoxicidad del furoato de fluticasona en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad.

Carcinogenicidad

No se observó evidencia de un efecto tumorigénico en estudios de inhalación de dos años de furoato de fluticasona en ratones que recibieron dosis de hasta 18.8 microgramos / kg / día o en ratas que recibieron hasta 8.6 microgramos / kg / día. Estas dosis fueron aproximadamente 8.5 y 4 veces la dosis de adultos humanos basada en mg / kg, respectivamente.

5.- Datos Farmacéuticos

5.1.- Lista de Excipientes

El aerosol nasal AVAMYS también contiene los siguientes excipientes: glucosa anhidra, celulosa dispersable, polisorbato 80, cloruro de benzalconio, edetato disódico y agua purificada.

5.2.- Incompatibilidades

Las incompatibilidades no se evaluaron o no se identificaron como parte del registro de este medicamento.

5.3.- Vida Útil

3 años.

Tras la apertura: 2 meses.

5.4.- Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar o congelar.

5.5.- Naturaleza y Contenido del Contenedor

AVAMYS Nasal Spray es una suspensión blanca contenida en una botella de vidrio ámbar equipada con una bomba atomizadora dosificadora. Este paquete interno está incorporado dentro de un dispositivo de plástico predominantemente blanquecino con una palanca accionada lateralmente azul y una tapa que contiene un tapón. Cada pulverización de la suspensión proporciona aproximadamente 27.5 microgramos de furoato de fluticasona micronizado como una dosis ex-dispositivo.

AVAMYS Nasal Spray está disponible en 120, 60 y 30 paquetes de aerosol. No todos los tamaños de paquete se encuentran disponibles en todos los países.

5.6.- Precauciones Especiales Para el Desecho

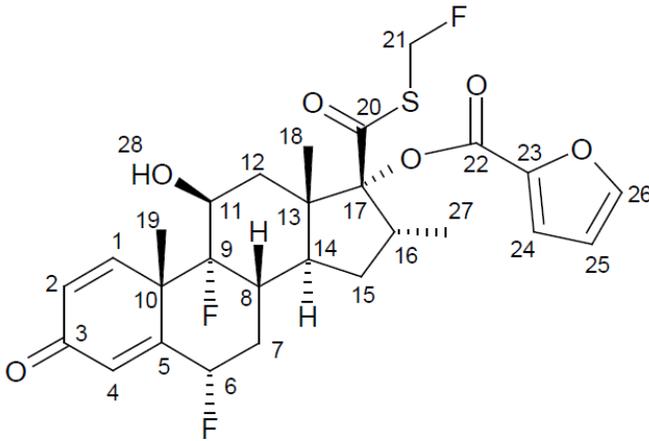
Ninguna especial para su eliminación.

5.7- Propiedades Físicoquímicas

Descripción

El furoato de fluticasona es prácticamente insoluble o insoluble en agua y ligeramente soluble en acetona, sulfóxido de dimetilo y etanol.

Estructura Química



Número CAS

397864-44-7

Nombre químico: Ácido androsta-1,4-dieno-17-carbotoiico, 6,9-difluoro-17 - [(2- furanilcarbonyl) oxil] -11-hidroxi-16-metil-3-oxo-, S- (fluorometil) éster, (6 α , 11 β , 16 α , 17 α) - (9CI)
Fórmula molecular: C₂₇H₂₉F₃O₆S

7.- Instrucciones de Uso/Manejo

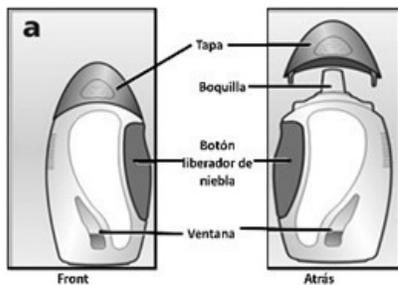
Se debe instruir a los pacientes s que preparen el dispositivo antes de utilizarlo por primera vez, y que lo vuelvan a preparar si se deja sin tapa o si parece no estar funcionando. Para preparar el dispositivo, se debe agitar vigorosamente el atomizador nasal durante aproximadamente 10 segundos con la tapa puesta. Esto es importante porque el AVAMYS Atomizador Nasal es una suspensión espesa que se vuelve líquida cuando se agita vigorosamente. Sólo se puede atomizar cuando se vuelve líquida. Entonces el paciente deberá presionar el botón firmemente hasta el fondo, aproximadamente 6 veces hasta que se observe una fina vaporización, (para garantizar la entrega de una dosis completa). Una vez preparado, el dispositivo, el paciente debe agitar vigorosamente el atomizador nasal antes de cada uso. Se debe colocar nuevamente la tapa después de su uso, a fin de mantener limpia la boquilla y evitar la necesidad de una nueva preparación.

Esta sección incluye la siguiente información:

- El atomizador nasal
- 6 cosas importantes que usted necesita saber acerca de AVAMYS Atomizador Nasal
- Preparación del atomizador nasal
- Uso del atomizador nasal
- Limpieza del atomizador nasal

El Atomizador Nasal

- Su medicamento viene en un frasco de vidrio color café, dentro de un estuche de plástico. Contendrá 30, 60 o 120 atomizaciones, dependiendo del tamaño de empaque que se le haya prescrito a usted. (imagen a)
- Una ventana en el estuche de plástico le permite ver cuánto medicamento queda. Usted podrá ver el nivel de líquido para un nuevo frasco de 30 ó 60 atomizaciones (imagen a), mas no para un nuevo frasco de 120 atomizaciones, ya que el nivel de líquido está por arriba de la ventana.



- El medicamento es atomizado de la boquilla cuando se presiona **firmemente el botón lateral hasta el fondo**.
- Una tapa removible protege la boquilla del polvo y evita que se bloquee.

Seis cosas importantes que usted necesita saber acerca de AVAMYS en Atomizador Nasal

1. El atomizador nasal viene en un frasco de vidrio color café. Para verificar cuánto medicamento queda, sostenga el atomizador nasal en posición vertical contra una luz brillante. Entonces usted será capaz de ver el nivel a través de la ventana.
2. Cuando usted utilice el atomizador nasal por primera vez, deberá agitarlo vigorosamente durante aproximadamente 10 segundos con la tapa puesta. Esto es importante porque AVAMYS Atomizador Nasal es muy espeso y se vuelve más líquido cuando usted lo agita bien (imagen b). Sólo se puede atomizar cuando se vuelve líquido.



3. Se debe presionar firmemente el botón lateral hasta el fondo para liberar una atomización a través de la boquilla (imagen c).



4. Si usted experimenta alguna dificultad al presionar el botón con su pulgar, puede utilizar ambas manos (imagen d).



5. Siempre mantenga puesta la tapa en el atomizador nasal cuando no lo esté utilizando. La tapa mantiene el polvo fuera, se sella a presión y evita que la boquilla se bloquee. Cuando la tapa se encuentre en su lugar, no se puede presionar el botón lateral de manera accidental.

Nunca utilice un alfiler o algo filoso para limpiar la boquilla, ya que dañará el atomizador nasal.

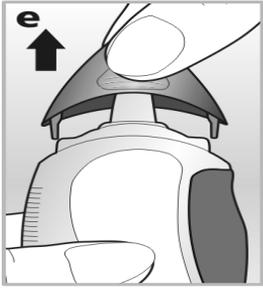
Preparación del Atomizador Nasal

Usted debe preparar el atomizador nasal:

- Antes de utilizarlo por primera vez.
- Si ha dejado el dispositivo sin tapa.

La preparación del atomizador nasal ayuda a garantizar que usted siempre obtendrá la dosis completa de su medicamento. Siga estos pasos:

- Con la tapa puesta, **agite vigorosamente el atomizador nasal** durante aproximadamente 10 segundos.
- Retire la tapa presionando suavemente los lados de la misma con su pulgar e índice, y jalándola hacia afuera (imagen e).



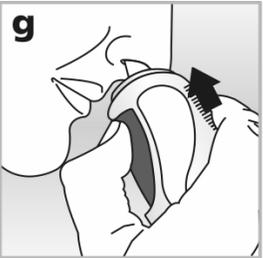
- Mantenga el atomizador nasal en posición vertical y apunte la boquilla lejos de usted.
- Presione el botón firmemente hasta el fondo. Haga esto cuando menos 6 veces para liberar una fina vaporización en el aire (imagen f).



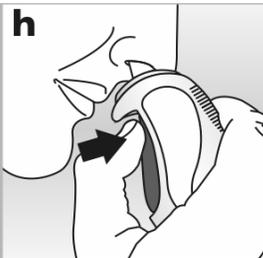
- El atomizador nasal ahora está listo para usarse.

Uso del Atomizador Nasal

1. Agite vigorosamente el atomizador nasal.
2. Retire la tapa.
3. Suéñese la nariz para limpiar sus fosas nasales, y luego incline su cabeza ligeramente hacia adelante.
4. Mantenga el atomizador nasal en posición vertical y coloque cuidadosamente la boquilla en una de sus fosas nasales (imagen g).



5. Apunte el extremo de la boquilla hacia el exterior de su nariz, lejos del caballete (reborde) central de su nariz. Esto ayuda a dirigir el medicamento a la parte correcta de su nariz.
6. Mientras usted inhala por su nariz, presione firmemente el botón hasta el fondo una vez (imagen h).



7. Tenga cuidado de que no llegue la vaporización a sus ojos. Si esto ocurre, enjuáguelos con agua.
8. Saque la boquilla y exhale a través de su boca.
9. Si su médico le ha indicado que aplique 2 atomizaciones por fosa nasal, repita los pasos 4 a 6.
10. Repita los pasos 4 a 6 en su otra fosa nasal.
11. **Coloque nuevamente la tapa** en el atomizador nasal.

Limpieza del Atomizador Nasal

Después de cada uso:

- Limpie la boquilla y el interior de la tapa (imagen i y j). No utilice agua para hacer esto. Limpie con un pedazo de papel higiénico limpio y seco.



- **Nunca utilice un alfiler** o algo filoso en la boquilla.
- **Siempre coloque nuevamente la tapa** una vez que haya terminado para mantener el polvo fuera, sellar el dispositivo a presión y evitar que la boquilla se bloquee.
- Si el atomizador nasal parece no estar funcionando:
- Verifique que aún quede medicamento disponible. Observe el nivel a través de la ventana. Si el nivel es muy bajo, es posible que no haya suficiente medicamento para que funcione el atomizador nasal.
- Verifique que el atomizador nasal no presente daños.

- Si usted cree que la boquilla pudiera estar bloqueada, **no utilice un alfiler** o algo filoso para liberarla.
- Intente reiniciarla siguiendo las instrucciones de la sección 'preparación del atomizador nasal para su uso'.
- Si no está funcionando todavía, o si produce algo distinto a una vaporización fina (como un chisquete de líquido), o si usted experimenta alguna incomodidad al utilizar el atomizador, devuélvalo a su farmacéutico.

8.- Fecha de Revisión

4 de diciembre de 2018

Versión 8.0

9.- Bibliografía

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto Australiano.

Therapeutics Goods Administration Australian Government <https://www.tga.gov.au/>

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06185-3&d=202003051016933>

Avamys Es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline

Fabricante del Producto

Glaxo Operations UK, Ltd, (Como Glaxo Wellcome Operations)

Harmire Road

Barnard Castle

County Durham

DL12 8DT

Reino Unido