

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) charakteryzuje się jednym lub kilkoma objawami, takimi jak swędzenie, przekrwienie nosa i wodnisty wyciek z nosa. Wiele czynników przyczynowych – w tym pyłki, pleśnie, roztocza i łupież zwierzęcy – można powiązać z ANN. Sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SANN) dość łatwo rozpoznać ze względu na gwałtowne i powtarzalne pojawianie się i ustępowanie objawów, związane z ekspozycją na pyłki. Całoroczny ANN jest trudniejszy do wykrycia niż SANN ze względu na nakładanie się z zapaleniem zatok, zakażeniami układu oddechowego i naczynioruchowym nieżytem nosa. Po zakończeniu sezonu pyłkowego SANN może powodować nadreaktywność na takie alergeny, jak dym papierosowy. Całoroczny ANN definiuje się jako nieżyt nosa, który pojawia się przez około 9 miesięcy w roku. ANN dotyka około 20–40 milionów osób w samych Stanach Zjednoczonych, przy czym częstość zachorowań wzrasta; szacuje się, że 20% przypadków to SANN, 40% przypadków to całoroczny nieżyt nosa, a 40% stanowią przypadki mieszane (Skoner DP, 2001).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Łącznie 13 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badań klinicznych z grupami równoległymi, kontrolowanych placebo (w postaci nośnika) zostało przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych z udziałem dorosłych i dzieci (od 4 roku życia wzwyż) w celu zbadania regularnego stosowania aerozolu do nosa z propionianem flutykazonu (Fluticasone Propionate Nasal Spray) u pacjentów z sezonowym i alergicznym nieżytem nosa. W badaniach tych uczestniczyło 2633 dorosłych pacjentów (1439 mężczyzn i 1194 kobiety); średnia wieku: 37 lat (zakres: od 18 do 79 lat). Przebadano także łącznie 440 nastolatków (405 chłopców i 35 dziewcząt), średnia wieku: 14 lat (zakres: od 12 do 17 lat) i 500 dzieci (325 chłopców i 175 dziewczynek), średnia wieku: 9 lat (zakres: od 4 do 11 lat). Całkowity rozkład rasowy przedstawiał się następująco: 89% uczestników rasy białej, 4% rasy czarnej i 7% innych. W tych badaniach oceniano wyniki całkowitej punktacji objawów nosowych (ang. TNSS, total nasal symptom score), do których zalicza się wodnisty wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa, u pacjentów ze stwierdzoną alergią, którzy byli leczeni przez 2 do 24 tygodni. Pacjenci leczeni aerozolem do nosa z propionianem flutykazonu wykazywali znacznie większe spadki CPON niż pacjenci otrzymujący placebo w postaci nośnika (Drugs.com, Fluticasone Nasal Spray, 2014).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży. Ponadto, brak danych dotyczących przenikania flutykazonu propionianu do mleka kobiet karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją aktywną		
Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów,	Podczas stosowania donosowego kortykosteroidów, zwłaszcza w dawkach większych niż zalecane przez długi okres, mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej	Objawy te są bardziej prawdopodobne u pacjentów przyjmujących duże dawki przed długi czas. Dlatego też, ważne jest aby pacjenci przyjmowali

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>zwłaszcza w dawkach większych niż zalecane przez długi okres</p>	<p>prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Objawy te mogą różnić się u poszczególnych pacjentów i zależą od rodzaju kortykosteroidu. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga (zaburzenie hormonalne wywołane przez wysoki poziom kortyzolu), cushingoidalne rysy twarzy (obrząk twarzy), zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, problemy z oczami, takie jak ból lub niewyraźne widzenie (zaćma, jaskra), i rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).</p> <p>Obserwowano zahamowanie wzrostu u dzieci stosujących donosowo niektóre kortykosteroidy w zalecanych dawkach. W przeprowadzonym jednorocznym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, z grupą kontrolną, oceniającym szybkość wzrostu u dzieci w okresie przed dojrzewaniem w wieku 3-9 lat (56 pacjentów otrzymujących donosowo flutikazonu propionian i 52 pacjentów otrzymujących placebo), u pacjentów otrzymujących donosowo flutikazonu propionian (200 mikrogramów/dobę) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic we wzroście w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W przybliżeniu szybkość wzrostu w okresie roku wynosiła 6,2 cm/rok w grupie otrzymującej placebo i 5,99 cm/rok w grupie otrzymującej flutikazonu propionian; średnia różnica w szybkości wzrostu po roku pomiędzy grupami wynosiła 0,2 cm/rok.</p> <p>Stosowanie donosowo kortykosteroidów w dawkach większych niż zalecane może spowodować istotną klinicznie niewydolność kory nadnerczy. W przypadku stwierdzenia niewydolności kory nadnerczy należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo w okresie skrajnego stresu, podczas przyjęcia do szpitala po poważnym wypadku bądź urazie lub przed planowanym</p>	<p>flutikazonu propionian zgodnie z ulotką bądź zaleceniami lekarza. Lekarz zaleci najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.</p> <p>Zaleca się regularne pomiary wzrostu u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami stosowanymi donosowo. Jeżeli stwierdza się spowolnienie wzrostu u dziecka, należy zweryfikować leczenie i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu stosowanego donosowo do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby. Należy również rozważyć konsultację lekarza specjalisty.</p> <p>Podczas zamiany leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym na leczenie miejscowe produktem leczniczym Flupaten, aerozol do nosa konieczna jest szczególna ostrożność w razie podejrzenia niewydolności kory nadnerczy.</p>

Zagrozenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	zabiegiem chirurgicznym. Podawany donosowo flutykazonu propinian powoduje niewielkie zahamowanie lub nie hamuje czynności kory nadnerczy. Zaburzenia czynności nadnerczy charakteryzują następujące objawy: zmęczenie, osłabienie, nudności i wymioty.	
Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4	Rytonawir (rodzaj leku przeciwwirusowego) może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, prowadząc do wystąpienia ogólnoustrojowych działań korykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy.	Nie należy jednocześnie stosować flutykazonu propionianu z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych korykosteroidów.
Reakcje alergiczne	Reakcje alergiczne na flutykazonu propionianu występują u niewielkiej liczby ludzi. Nielezione reakcje alergiczne mogą przekształcić się w cięższe, nawet zagrażające życiu objawy. Objawy obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • świszczący oddech, kaszel bądź problemy z oddychaniem, • nagłe osłabienie lub zawroty głowy (co może doprowadzić do upadku lub utraty przytomności), • obrzęk twarzy, warg lub języka, • reakcje skórne – mogą objawiać się jako czerwona, swędząca wysypka oraz plamy poprzez cięższe reakcje skórne, takie jak suchość, pęknięcie oraz łuszczenie skóry. 	Flupaten nie powinien być stosowany u pacjentów uczulonych na flutykazonu propionian. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.
Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancjami pomocniczymi		
Podrażnienie błony śluzowej nosa wywołane przez benzalkoniowy chlorek	Benzalkoniowy chlorek zawarty w produkcie może powodować podrażnienie błony śluzowej nosa.	Flupaten nie powinien być stosowany u pacjentów uczulonych na benzalkoniowy chlorek.

Istotne potencjalne zagrożenia

Nie zidentyfikowano żadnego

Brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży	Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży. Podawanie kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt może powodować nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu. Istnieje bardzo niewielkie ryzyko takich zaburzeń u płodu ludzkiego. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach działania niepożądane typowe dla silnych kortykosteroidów występowały po znacznej ekspozycji ogólnoustrojowej; bezpośrednie stosowanie donosowe powoduje minimalną ekspozycję ogólnoustrojową. Flupaten, aerozol do nosa może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.
Brak danych dotyczących przenikania flutykazonu propionianu do mleka kobiet karmiących piersią	Brak danych dotyczących przenikania flutykazonu propionianu do mleka kobiet karmiących piersią. Po podskórnym podaniu flutykazonu propionianu karmiącym samicom szczurów laboratoryjnych i uzyskaniu oznaczalnych stężeń leku w surowicy, zaobserwowano pojawienie się leku w mleku. Jednakże po donosowym podaniu leku ssakom stężenia leku w surowicy były nieoznaczalne i dlatego jest mało prawdopodobne, aby oznaczenie stężenia leku w mleku było możliwe. Flupaten, aerozol do nosa może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyści terapeutyczne dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla matki i dziecka.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Polfa Warszawa S.A. oświadcza, że flutykazonu propionian charakteryzuje się dobrze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym na podstawie kilkuletniego doświadczenia od momentu rejestracji tego leku. Obecnie planowanie dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do rozpoznanych znaczących zidentyfikowanych zagrożeń (*Important Identified Risks*) jest niecelowe. Polfa Warszawa S.A. obecnie nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Polfa Warszawa S.A. będzie kontynuowała uważne monitorowanie wszelkich kwestii dotyczących bezpieczeństwa, związanych z produktami leczniczymi zawierającymi flutykazonu propionian, za pomocą narzędzi dostępnych w rutynowym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.7 Podsumowanie zmian dokonanych w Planie Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
01	07.09.2012	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</u></p> <p>Uogólnione działanie glikokortykosteroidów podanych donosowo zależne jest od ilości wchłoniętego przez śluzówkę leku oraz połkniętego przez pacjenta i wchłoniętego z przewodu pokarmowego,</p> <p>Działania niepożądane o charakterze miejscowym są w przypadku glikokortykosteroidów donosowych minimalne (najczęściej obserwowano podrażnienie i suchość błony śluzowej nosa i gardła oraz krwawienie z nosa),</p> <p>Sama metoda aplikacji leku może być przyczyną dyskomfortu pacjenta (wrażenie nieprzyjemnego smaku lub/i zapachu),</p> <p>Po podaniu propionianu flutikazonu do nosa opisywano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości takie jak: skórne reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli), reakcje anafilaktyczne,</p> <p>Obserwowano rzadko występowanie zaćmy, jaskry i podwyższonego ciśnienia śródgałkowego po podaniu donosowym propionianu flutykazonu,</p> <p>Łączne stosowanie donosowych glikokortykosteroidów z innymi glikokortykosteroidami podawanymi wziewnie może prowadzić do zahamowania osi przysadka-nadnercza i objawów nadczynności nadnerczy; podobne objawy może wywołać podanie większych od zalecanych dawek leku,</p> <p>Szczególna ostrożność zalecana jest w przypadku pacjentów przestawianych z układowego leczenia</p>	Pierwszy RMP przygotowany do rejestracji produktu Flupaten.

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
		<p>glikokortykosteroidami na leczenie miejscowe – istnieje ryzyko wystąpienia objawów odstawienia oraz niedoczynności kory nadnerczy,</p> <p>Notowano przypadki perforacji przegrody nosa,</p> <p>Nie jest zalecane jednoczesna terapia rytonawirem i propionianem flutikazonu.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>W badaniu u zdrowych ochotników ketokonazol spowodował zwiększenie ekspozycji na wziewną postać propionianu flutikazonu o 150%,</p> <p>Ponieważ działanie propionianu flutikazonu może wystąpić dopiero po kilku dniach, istnieje ryzyko że pacjent przerwie terapię wcześniej nie obserwując natychmiastowego efektu,</p> <p>W przypadkach bardzo dużych stężeń alergenu, może okazać się że propionian flutikazonu w postaci donosowej niedostatecznie łagodzi objawy alergii i konieczne może być wdrożenie dodatkowych leków,</p> <p>Glikokortykosteroidy hamują gojenie się ran, w związku z tym propionian flutikazonu nie może być stosowany u pacjentów po zabiegach chirurgicznych nosa, po przebytych wrzodach przegrody nosa i po urazach nosa do momentu ich wygojenia,</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Stosowanie propionianu flutikazonu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem) może powodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na propionian flutikazonu i ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych,</p> <p>Brak odpowiednich danych dotyczących</p>	

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
		<p>bezpieczeństwa stosowania propionianu flutikazonu u kobiet w ciąży,</p> <p>Brak danych dotyczących przenikania propionianu flutikazonu do mleka kobiet karmiących piersią,</p> <p>Obserwowano zahamowanie wzrostu u dzieci stosujących donosowo niektóre kortykosteroidy w zalecanych dawkach.</p>	
Druga	28.07.2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</u></p> <p>Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów, zwłaszcza w dawkach większych niż zalecane przez długi okres,</p> <p>Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4,</p> <p>Reakcje alergiczne,</p> <p>Podrażnienie błony śluzowej nosa wywołane przez benzalkoniowy chlorek.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Nie zidentyfikowano żadnego.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży,</p> <p>Brak danych dotyczących przenikania flutykazonu propionianu do mleka kobiet karmiących piersią.</p>	<p>Plan Zarządzania Ryzykiem został zaktualizowany zgodnie z formatem EMA opublikowanym w: „Wytycznych dotyczących wzoru Planu Zarządzania Ryzykiem w UE”.</p> <p>Wszystkie ryzyka przedstawione w poprzednim RMP zostały zweryfikowane i ponownie ocenione.</p> <p>Ryzyka przedstawione poniżej, zidentyfikowane w poprzednim RMP, zostały zdefiniowane jako „Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów, zwłaszcza w dawkach większych niż zalecane przez długi okres”:</p> <p>„Uogólnione działanie glikokortykosteroidów podanych donosowo zależne jest od ilości wchłoniętego przez śluzówkę leku oraz połkniętego przez pacjenta i wchłoniętego z przewodu pokarmowego”,</p> <p>„Obserwowano rzadko występowanie zaćmy, jaskry i podwyższonego ciśnienia śródgałkowego po podaniu donosowym propionianu flutykazonu”,</p> <p>Łączne stosowanie donosowych glikokortykosteroidów z innymi glikokortykosteroidami podawanymi wziewnie może prowadzić do zahamowania osi przysadka-nadnercza i objawów nadczynności nadnerczy; podobne objawy może</p>

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
			<p>wywołać podanie większych od zalecanych dawek leku, „Szczególna ostrożność zalecana jest w przypadku pacjentów przestawianych z układowego leczenia glikokortykosteroidami na leczenie miejscowe – istnieje ryzyko wystąpienia objawów odstawienia oraz niedoczynności kory nadnerczy”, „Obserwowano zahamowanie wzrostu u dzieci stosujących donosowo niektóre kortykosteroidy w zalecanych dawkach”.</p> <p>Ryzyka „Nie jest zalecane jednoczesna terapia rytonawirem i propionianem flutikazonu” oraz „Stosowanie propionianu flutikazonu z silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem) może powodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na propionian flutikazonu i ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych” zostały określone jako „Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania flutikazonu propionianu z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4”.</p> <p>Ryzyko „Po podaniu propionianu flutikazonu do nosa opisywano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości takie jak: skórne reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli), reakcje anafilaktyczne” zostało określone jako „Reakcje alergiczne”.</p> <p>„Działania niepożądane o charakterze miejscowym są w przypadku glikokortykosteroidów donosowych minimalne (najczęściej obserwowano podrażnienie i suchość błony śluzowej nosa i gardła oraz</p>

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
			<p>krwawienie z nosa)",</p> <p>„Sama metoda aplikacji leku może być przyczyną dyskomfortu pacjenta (wrażenie nieprzyjemnego smaku lub/i zapachu), oraz „Notowano przypadki perforacji przegrody nosa”, nie zostały zawarte w obecnym RMP gdyż przedstawione działania niepożądane były notowane w przypadku innych aerozoli do nosa.</p> <p>Zidentyfikowane potencjalne zagrożenia przedstawione poniżej nie zostały uwzględnione w obecnym RMP, ponieważ nie zostały one ocenione jako zagrożenia:</p> <p>„W badaniu u zdrowych ochotników ketokonazol spowodował zwiększenie ekspozycji na wziewną postać propionianu flutikazonu o 150%”,</p> <p>„Ponieważ działanie propionianu flutikazonu może wystąpić dopiero po kilku dniach, istnieje ryzyko że pacjent przerwie terapię wcześniej nie obserwując natychmiastowego efektu”,</p> <p>„W przypadkach bardzo dużych stężeń alergenu, może okazać się że propionian flutikazonu w postaci donosowej niedostatecznie łagodzi objawy alergii i konieczne może być wdrożenie dodatkowych leków”,</p> <p>„Glikokortykosteroidy hamują gojenie się ran, w związku z tym propionian flutikazonu nie może być stosowany u pacjentów po zabiegach chirurgicznych nosa, po przebytych wrzodach przegrody nosa i po urazach nosa do momentu ich wygojenia”.</p> <p>Brakujące informacje dotyczące kobiet w ciąży oraz karmiących piersią nie zostały zmienione.</p> <p>Zagrożenie „Podrażnienie błony</p>

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
			śluzowej nosa wywołane przez benzalkoniowy chlorek” zostało dodane.