

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
NASONEX® SUSPENSIÓN NASAL PARA NEBULIZACIÓN 50 mcg/dosis
 (Mometasona furoato)

1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

NASONEX contiene furoato de mometasona monohidrato (Figura 1.1), un corticosteroide 17-heterocíclico sintético con actividad antiinflamatoria, que en la actualidad se utiliza terapéuticamente para tratar el asma, los pólipos nasales, la rinitis y la sinusitis.

1.1. DATOS FARMACEÚTICOS

1.1.1. Principio activo

El furoato de mometasona monohidrato (ver Figura 1.1), 9,21-dicloro-11 β ,17- dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17-(2)-furoato, es un corticosteroide antiinflamatorio sintético cuyo núcleo esteroideo es el análogo 16 α - metil de la beclometasona, pero con un grupo de 21-cloro y una nueva función de (2)- furoato 17-éster. La fórmula empírica es C₂₇H₃₀Cl₂O₆·H₂O y el Peso Molecular (*Molecular Weight*, MW) es 539,45.

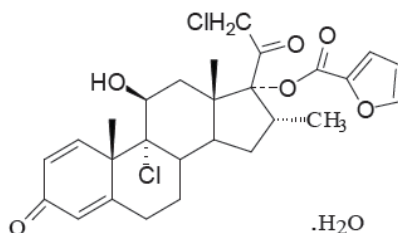


Figura 1.1: Furoato de mometasona monohidrato

1.1.2. Producto farmacéutico

NASONEX es un spray nasal de dosis medida no presurizado diseñado para administración nasal local. El producto consta de un recipiente de polietileno de alta densidad, que contiene una dosis medida, activador de bomba de spray de polipropileno manual y tapa de plástico. Con cada activación de la dosis medida, la bomba manual para administración intranasal, suministra una cantidad de furoato de mometasona monohidrato equivalente a 50 mcg de furoato de mometasona.

1.1.2.1 Composición

NASONEX es una suspensión acuosa que contiene furoato de mometasona monohidrato micronizado como ingrediente activo equivalente a 0,5 mg/g de mometasona furoato.

1.1.2.2 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio, ácido cítrico monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, glicerol, polisorbato 80, citrato de sodio dihidrato y agua purificada.

1.1.2.3. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C. No congelar.

2. INFORMACIÓN PRECLÍNICA

2.1. Propiedades farmacodinámicas

El furoato de mometasona es un glucocorticosteroide tópico con propiedades antiinflamatorias a nivel local en dosis que no son activas sistémicamente.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero es probable que una gran parte del mecanismo que produce los efectos antialérgicos y antiinflamatorios del furoato de mometasona se deba a su capacidad para inhibir la liberación de mediadores de reacciones alérgicas. El furoato de mometasona inhibe significativamente la liberación de leucotrienos de los leucocitos de pacientes alérgicos. En el cultivo celular, el furoato de mometasona presentó una elevada potencia en la inhibición de síntesis y liberación de IL-1, IL-5, IL-6, and TNF α ; también es un potente inhibidor de la producción de citocinas TH₂, IL-4 e IL-5, de células T CD4⁺ humanas. En leucocitos mixtos de pacientes atópicos, el furoato de mometasona resultó ser un inhibidor más potente de la producción de leucotrienos que el BDP [*Beclometasone Dipropionate* (dipropionato de beclometasona)].

En un modelo preclínico, se ha observado que el furoato de mometasona reduce considerablemente la acumulación de eosinófilos en el sitio de la reacción alérgica. Además, el furoato de mometasona redujo la cantidad de linfocitos y los niveles del ARN mensajero de las citocinas proalérgicas IL-4 e IL-5.

2.2. Farmacocinética y metabolismo preclínicos

Se realizaron varios estudios para investigar la absorción, distribución, el metabolismo y la excreción del furoato de mometasona con diferentes vías de administración y en diferentes especies. Furoato de mometasona y sus metabolitos se distribuyen de manera rápida y extensa en la rata. El furoato de mometasona se somete a un extenso metabolismo de primer paso y se excreta en forma de metabolitos principalmente a través de la bilis, y en menor medida, en la orina.

2.3. Datos de seguridad preclínicos

No se ha observado ningún efecto toxicológico exclusivo de la exposición al furoato de mometasona durante el transcurso de las pruebas preclínicas. Todos los efectos observados son típicos de este tipo de compuestos y se relacionan con los efectos farmacológicos exagerados de los glucocorticoides.

Los estudios preclínicos demuestran que el furoato de mometasona no posee ninguna actividad androgénica, antiandrogénica, estrogénica ni antiestrogénica, pero al igual que ocurre con otros glucocorticoides, presenta cierta actividad antiuterotrófica y demora la apertura vaginal en modelos animales con dosis orales altas de 56 mg/kg/día y 280 mg/kg/día.

El furoato de mometasona fue no mutagénico en el ensayo de linfoma en ratones y en el bioensayo de mutagenicidad de microsomas de *Salmonella/E.coli*/mamíferos. Solamente en dosis citotóxicas, el furoato de mometasona produjo un incremento en las aberraciones cromosómicas *in vitro* en cultivos de células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) durante la fase de no activación, pero no en presencia de fracción S9 de hígado de rata. Sin embargo, el furoato de mometasona no indujo aberraciones cromosómicas *in vitro* en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino (*Chinese Hamster Lung*, CHL) ni tampoco *in vivo* en el análisis de micronúcleos de eritrocitos de médula ósea en ratones, ni en el análisis de clastogenicidad de médula de ósea en ratas ni en el análisis de clastogenicidad de células germinales masculinas en ratones. El furoato de mometasona tampoco indujo la síntesis de ADN no programada *in vivo* en hepatocitos de rata. El hallazgo de aberraciones cromosómicas simples en la fase de no activación del ensayo en CHO se considera que está relacionado con la citotoxicidad y que no es de importancia para la evaluación de riesgos del furoato de mometasona dados los resultados negativos de la fase S9 de este análisis, los resultados negativos de un segundo análisis de aberraciones cromosómicas *in vitro* (ensayo en CHL) y los resultados negativos de tres análisis de aberraciones cromosómicas *in vivo*.

En estudios sobre la función reproductora, el furoato de mometasona subcutáneo fue bien tolerado en dosis de hasta 7,5 mcg/kg. En dosis de 15 mcg/kg, el furoato de mometasona produjo una gestación más prolongada y un parto largo y difícil con una reducción de la supervivencia de la cría así como de su peso o de su aumento de peso. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad.

Como ocurre con otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es un teratógeno en roedores y conejos. Se llevaron a cabo estudios en ratas, ratones y conejos por vías de administración oral, tópica y/o subcutánea. Los efectos observados fueron: hernia umbilical en ratas, paladar hendido en ratones y agenesia de vejiga, hernia umbilical y patas frontales flexionadas en conejos. También hubo reducciones del aumento de peso de las madres, efectos en el crecimiento fetal (peso fetal más bajo y/u osificación retardada) en ratas, conejos y ratones, y una reducción de la supervivencia de crías en los ratones.

En un estudio de teratología oral en conejos, con una dosis de 700 mcg/kg, se observaron mayores incidencias de reabsorción y malformaciones, como paladar hendido y malformaciones de cabeza (hidrocefalia o cabeza en forma de domo). Se observó fracaso del embarazo en la mayoría de los ratones con dosis de 2.800 mcg/kg.

Se investigó el potencial de carcinogenicidad y toxicológico del furoato de mometasona inhalado (aerosol con propelente de CFC y surfactante) en concentraciones de 0,25 a 2,0 mcg/l en estudios en ratones y ratas de hasta 24 meses. Se observaron efectos típicos relacionados con los glucocorticoides, como por ejemplo, varias lesiones neoplásicas. No se detectó ninguna relación dosis-respuesta estadísticamente significativa en ningún tipo de tumor.

Si bien se sabe que el furoato de mometasona es un potente glucocorticoide tópico, hay muy poca actividad sistémica tras la administración intranasal. Esto se debe a la baja biodisponibilidad sistémica de la suspensión intranasal, especialmente en los hombres en donde la exposición sistémica es <1 % en la dosis clínica (200 mcg/día).

3. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.1. Propiedades farmacocinéticas

El fuorato de mometasona monohidrato, administrado como un spray nasal acuoso, tiene una biodisponibilidad sistémica <1 % en plasma, utilizando un análisis sensible con un límite de cuantificación (Inferior Lower Quantitation Limit, LLOQ) de 0,25 pg/ml. La suspensión de fuorato de mometasona prácticamente no se absorbe desde el aparato gastrointestinal, y la pequeña cantidad que podría tragarse y absorberse se somete a un extenso metabolismo hepático de primer paso antes de excretarse en orina y bilis.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

En estudios que utilizan un desafío de antígeno nasal, el fuorato de mometasona de NASONEX ha presentado una actividad antiinflamatoria tanto en las respuestas alérgicas de fase temprana como en las de fase tardía. Esto ha sido demostrado por las disminuciones (con respecto al placebo) en la actividad de la histamina y los eosinófilos, y en las reducciones (con respecto al inicio) en los eosinófilos, neutrófilos y proteínas de adhesión de células epiteliales. Dada la baja disponibilidad sistémica del fuorato de mometasona tras la administración intranasal, todas las correlaciones farmacodinámicas se han basado en indicios sensibles de una posible exposición sistémica en lugar de en los niveles de fuorato de mometasona medidos. La actividad sistémica de los corticosteroides exógenos se expresa comúnmente mediante la evaluación de la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*, HPA).

En ensayos clínicos con poliposis nasal, NASONEX presentó una mejora considerable con respecto al placebo en criterios de valoración clínicamente relevantes de congestión, tamaño de los pólipos nasales y pérdida del olfato.

4. INDICACIONES Y USO

NASONEX está indicado para ser utilizado en adultos, adolescentes y niños entre 2 y 11 años de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o perenne.

En pacientes que tienen una historia de signos y síntomas moderados a severos de rinitis alérgica estacional, se recomienda el tratamiento profiláctico con NASONEX entre 2 y 4 semanas antes del comienzo estimado de la temporada de polinización.

NASONEX también aparece indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad como un tratamiento adicional a los antibióticos en los episodios de sinusitis aguda.

NASONEX está indicado en pacientes de 18 o más años de edad para el tratamiento de los pólipos nasales.

5. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

5.1. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de NASONEX.

5.2. Advertencias/Precauciones

NASONEX debería utilizarse con precaución, o directamente no utilizarse, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o latentes en las vías respiratorias o infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas o herpes ocular simple sin tratar.

Tras 12 meses de tratamiento con NASONEX, no hubo ninguna evidencia de atrofia en la mucosa nasal; además, fuorato de mometasona tendía a revertir la mucosa nasal más cerca de un fenotipo histológico normal. Al igual que ocurre con cualquier tratamiento a largo plazo, hay que examinar periódicamente a los pacientes que utilicen NASONEX durante varios meses o más para ver si hay algún cambio en la mucosa nasal, como desarrollo de úlceras nasales, por ejemplo. Si se desarrolla una infección fúngica localizada en la nariz o la faringe, podría ser necesario interrumpir la terapia con NASONEX o suministrar un tratamiento adecuado.

No hay evidencia alguna de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) tras un tratamiento prolongado con NASONEX. No obstante, tal como ocurre con otros corticosteroides, los pacientes que se transfieren de una administración a largo plazo de corticosteroides activos sistémicamente a NASONEX requieren de atención cuidadosa. El retiro de los corticosteroides sistémicos en este tipo de pacientes puede derivar en una insuficiencia suprarrenal. Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal o síntomas de abstinencia (por ejemplo, dolor en articulaciones o músculos, lasitud y depresión inicialmente), se deberán tomar las medidas adecuadas.

Se debe advertir a los pacientes que reciban corticosteroides y tengan potencial de ser inmunosuprimidos, acerca del riesgo de la exposición a ciertas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) y la importancia de obtener asesoramiento médico si dicha exposición ocurre.

Los casos conocidos de perforación del tabique nasal o de una mayor presión intraocular tras el uso de corticosteroides intranasales son muy aislados.

Alteraciones visuales pueden ser reportadas con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos, intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debería considerar la derivación a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR) las cuales han sido reportadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Teniendo en cuenta el efecto inhibitor de los corticosteroides para la cicatrización de heridas, los pacientes que acaben de someterse a una cirugía nasal o que hayan sufrido un traumatismo no deben utilizar un corticosteroide nasal hasta que la herida haya cicatrizado.

En raras ocasiones pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración intranasal de fuorato de mometasona monohidrato. En muy

raras ocasiones, se han informado casos de anafilaxis y angioedema con NASONEX, así como alteraciones del gusto y el olfato.

Si se observan signos o síntomas de infección bacteriana grave (como fiebre, dolor dental/fisura facial unilateral persistente, inflamación facial severa orbital o periorbital, o si los síntomas empeoran tras una mejora inicial), se debe recomendar al paciente que consulte a su médico de inmediato.

No se ha estudiado aún la seguridad y la eficacia de NASONEX para el tratamiento de poliposis nasal en niños y adolescentes menores de 18 años.

5.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El furoato de mometasona mediante NASONEX se ha administrado de manera concomitante con loratadina sin que produjese ningún efecto en las concentraciones en plasma de loratadina ni de su metabolito principal. En estos estudios, las concentraciones en plasma del furoato de mometasona no eran detectables mediante un análisis con un LLOQ de 50 pg/ml. La terapia de combinación fue bien tolerada.

El furoato de mometasona es metabolizado por CYP3A4.

La coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistato) puede conducir a concentraciones plasmáticas aumentadas de corticosteroides y potencialmente aumentar el riesgo de reacciones adversas de los corticosteroides sistémicos. Considere el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de efectos sistémicos de corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.

5.4. Embarazo y lactancia

No hay ningún estudio adecuado ni bien controlado en mujeres embarazadas. Al igual que ocurre con otros preparados de corticosteroides nasales, no debe utilizarse NASONEX en mujeres embarazadas o que estén amamantando a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo para la madre, el feto o el bebé. Los bebés nacidos de madres que han recibido dosis considerables de corticosteroides durante el embarazo deben observarse minuciosamente para detectar signos de hipoadrenalismo.

5.5 Reacciones adversas

Nota: Los eventos adversos incluidos se basan en la edad y en la indicación en aprobaciones locales. Los que se citan a continuación corresponden a los estudios de rinitis en adultos. Se observaron hallazgos similares en los estudios de tratamiento auxiliar y pediátrico de sinusitis.

Los eventos adversos locales relacionados con el tratamiento que se informaron en los estudios clínicos con NASONEX fueron: dolor de cabeza (8%), epistaxis (es decir, hemorragia nasal, moco sanguinolento y manchas de sangre) (8 %), faringitis (4%), ardor nasal (2%) e irritación nasal (2%), y ulceración nasal (1%), que son efectos que se observan típicamente con el uso de un spray nasal de corticoesteroides. La epistaxis por lo general fue autolimitante y de gravedad leve, y se produjo con una mayor incidencia en

comparación con el placebo (5%), pero tuvo una incidencia comparable o inferior con respecto a los corticoesteroides nasales del control activo estudiados (hasta el 15%).

En la población pediátrica, la incidencia de efectos adversos reportados en estudios clínicos, por ejemplo, epistaxis (6%), cefalea (3%), irritación nasal (2%) fue comparada con placebo (4%).

Rara vez pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata (como broncoespasmo, disnea) después de la administración intranasal de monohidrato furoato de mometasona. Así como, muy rara vez, han sido reportados anafilaxis y angioedema.

Muy infrecuente, han sido reportado alteraciones del gusto y del olfato.

Visión borrosa ha sido reportada.

Poliposis nasal

En los pacientes que recibieron tratamiento para la poliposis nasal, la incidencia general de los eventos adversos fue comparable al placebo y similar a lo observado para los pacientes con rinitis alérgica. La incidencia total de los eventos adversos para pacientes tratados con NASONEX fue comparable a pacientes tratados con placebo excepto para epistaxis, que fue 9% para 200 mcg una vez al día, 13% para 200 mcg dos veces al día, y 5% para placebo.

También se reportaron con escasa incidencia casos de úlcera nasal y candidiasis oral y nasal en pacientes tratados con NASONEX, principalmente en pacientes tratados por más de 4 semanas.

En estudios de postmarketing, se han informado casos de irritación y ardor nasal, anafilaxis y angioedema, y con escasa incidencia casos de perforación del septum nasal. Se han reportado muy infrecuentemente alteraciones del gusto y del olfato.

En el tratamiento concomitante para los Episodios Sinusitis Aguda

Tanto en pacientes adultos como en adolescentes que recibieron NASONEX como tratamiento adyuvante a los episodios de sinusitis aguda, los eventos adversos relacionados al tratamiento que se observaron con una incidencia comparable al placebo incluyeron cefalea (2%), faringitis (1%), quemadura nasal (1%) e irritación nasal (1%). La epistaxis fue leve en gravedad y también se produjo con una incidencia comparable a la de placebo (5% vs 4%, respectivamente).

5.6. Abuso y dependencia del fármaco

No hay ninguna información que indique que el furoato de mometasona genere abuso o dependencia.

5.7. Sobredosis

Dado que la biodisponibilidad sistémica es <1 % (utilizando un análisis sensible con un límite de cuantificación inferior de 0,25 pg/ml) tras la administración del furoato de mometasona mediante el NASONEX, es poco probable que una sobredosis requiera alguna otra terapia además de la observación.

5.8. Interferencia en pruebas de laboratorio

No identificadas.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Después del cebado inicial de la bomba de la suspensión nasal NASONEX (normalmente 10 bombeos hasta obtenerse un rociado uniforme), cada bombeo entrega aproximadamente 100 mg de suspensión de furoato de mometasona, que contiene furoato de mometasona monohidrato equivalente a 50 microgramos de furoato de mometasona. Si la bomba spray no se ha usado durante 14 días o más, debe volverse a cebar con 2 bombeos, hasta obtenerse un rociado uniforme, antes del uso siguiente.

Agitar bien el recipiente antes de cada uso.

Rinitis Alérgica estacional o perenne:

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años y mayores:

La dosis usual recomendada para profilaxis y tratamiento es de dos bombeos (50 microgramos/bombeo) en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total de 200 microgramos).

Una vez que los síntomas se han controlado, la reducción de la dosis a un rociado en cada fosa nasal (dosis total de 100 microgramos) puede ser eficaz como terapia de mantención.

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse al máximo de la dosis diaria que es de cuatro rociados en cada fosa nasal una vez al día (dosis total de 400 microgramos). Después de controlar los síntomas se recomienda reducir la dosis.

El comienzo de acción con significancia clínica ocurre a las 12 horas después de la primera dosis.

Niños de 2 a 11 años de edad:

La dosis usual recomendada es de un bombeo (50 mcg/bombeo) en cada fosa nasal una vez al día (dosis total 100 microgramos).

La utilización de este medicamento por parte de un niño debe ser vigilada por un adulto.

Tratamiento Adicional en Episodios Agudos de Sinusitis:

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años y mayores:

La dosis usual recomendada es de dos bombeos (50 microgramos/bombeo) en cada fosa nasal, dos veces al día (dosis total de 400 microgramos).

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse a cuatro bombeos (50 microgramos/bombeo) en cada fosa nasal dos veces al día (dosis total 800 microgramos).

Poliposis Nasal:

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años de edad o mayores:

La dosis habitual recomendada para el tratamiento de la poliposis es de 2 bombeos (50 mcg/bomdeo) en cada fosa nasal 2 veces por día (dosis diaria total de 400 mcg). Una dosis a 2 bombeos en cada fosa nasal 1 vez por día (dosis diaria total de 200 mcg), es también efectiva en algunos pacientes.

Previo al primer uso la bomba debe cebarse para funcionamiento 10 veces o hasta que aparezca un spray fino.

NASONEX (Res. 22294_17)