

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

FLIXONASE 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vodná suspenze fluticasoni propionas 0,5 mg (500 mikrogramů)/ml.

Jeden vstřík poskytuje 100 mg suspenze obsahující fluticasoni propionas 50 mikrogramů jako podanou dávku.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna podaná dávka (jeden vstřík) obsahuje 20 mikrogramů benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze.

Bílá neprůhledná vodná suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Flixonase je indikován u dospělých ve věku 18 let a starších.

Tento léčivý přípravek poskytuje symptomatickou léčbu alergické rinitidy, která vzniká v důsledku senné rýmy nebo jiných vzdušných alergenů (jako jsou prachoví roztoči, spory plísňí nebo zvířecí srst).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dospělí ve věku 18 let a více:

Dva vstříky do každé nosní dírky jednou denně (200 mikrogramů flutikason-propionátu), nejlépe ráno. V případě závažných příznaků může být nutné podat dva vstříky do každé nosní dírky dvakrát denně, avšak pouze krátkodobě. Jakmile se podaří příznaky zvládnout, je možné používat udržovací dávku jeden vstřík do každé nosní dírky jednou denně. Jestliže se příznaky znovu objeví, dávku je možné odpovídajícím způsobem zvýšit. Je třeba použít nejnižší dávku, při které je dosaženo účinné kontroly příznaků.

Maximální denní dávka nemá překročit čtyři vstříky do každé nosní dírky.

U některých pacientů nemusí být během prvních několika dnů dosaženo plného účinku léčby, a proto může být nutné léčbu pacientů s anamnézou sezónní alergické rýmy zahájit několik dnů před očekávaným začátkem sezóny pylů tak, aby nedošlo k rozvoji příznaků. Aby bylo dosaženo plného účinku, doporučuje se pravidelné používání. Léčba nemá přesáhnout dobu expozice alergenům.

Maximálního účinku může být dosaženo až po 3 – 4 dnech trvalého používání.

Starší pacienti:

Používá se obvyklá dávka pro dospělé.

Pediatrická populace:

Z důvodu nedostatečné zkušenosti se nosní sprej nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Způsob podání:

Pouze nosní podání. Nesmí se podat do očí nebo úst.

Před použitím jemně protřepejte.

Před prvním použitím nové lahvičky, nebo pokud nebyla lahvička po nějakou dobu používána, je třeba ji připravit opakovaným stlačováním a uvolňováním až do vzniku jemné mlhy.

Sprej se používá tak, že se tryska vloží do jedné z nosních dírek, přičemž druhá se uzavře a zajistí se, aby tryska směřovala mimo nosní septum. Sprej se aplikuje do nosní dírký při vdechu a poté se vydechne ústy.

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

Léčbu je třeba ukončit nebo se poradit s lékařem, pokud během 7 dnů nedojde ke zlepšení.

S lékařem je třeba se rovněž poradit, pokud se příznaky zlepšily, ale nejsou ještě úplně zvládnuté.

Tento léčivý přípravek není vhodné používat po dobu delší než 3 měsíce bez konzultace s lékařem.

Před zahájením léčby je nutná konzultace s lékařem u pacientů:

- souběžně užívajících jiné léčivé přípravky obsahující kortikosteroidy, jako jsou tablety, krémy, masti, léčivé přípravky k léčbě astmatu, podobné nosní spreje nebo oční / nosní kapky;
- s infekcí v nosní dutině nebo sinusech;
- kteří v nedávné době prodělali operaci nosu nebo mají problémy s vřidky v nose.

Léčba vyššími dávkami nosních kortikosteroidů, než jsou doporučené dávky, může vést ke klinicky závažné adrenální supresi. Při používání vyšších dávek než doporučených, je třeba zvážit pokrytí systémovými kortikosteroidy v době zvýšené zátěže nebo plánované operace.

Mohou se objevit významné interakce mezi flutikason-propionátem a silnými inhibitory systému cytochromu P450 3A4, např. ketokonazolem a inhibitory proteáz, jako je ritonavir a kobicistat. To může vést ke zvýšené systémové expozici flutikason-propionátu (viz. bod 4.5).

Mohou se objevit systémové účinky nosních kortikosteroidů, obzvláště pokud jsou dlouhodobě podávány vysoké dávky. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem nižší než u perorálních kortikosteroidů a může se u různých pacientů a u různých přípravků obsahujících kortikosteroidy lišit. Mezi potenciální

systémové účinky patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a dospívajících a vzácněji snížení minerální denzity kostí, účinky na metabolismus glukózy a řada psychologických účinků a účinků na chování, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivity (obzvláště u dětí).

Porucha zraku:

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Obsahuje benzalkonium-chlorid, který může způsobovat podráždění a, obzvláště při dlouhodobém použití, edém nosní sliznice (viz bod 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Za normálních okolností je, vzhledem k významnému metabolismu při prvním průchodu játry a vysoké systémové clearance prostřednictvím cytochromu P450 3A4 ve střevech a játrech, po intranazálním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací. Proto jsou klinicky významné lékové interakce flutikason-propionátu nepravděpodobné.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

V interakční studii se zdravými jedinci, kterým byl podáván flutikason-propionát, zvýšil ritonavir (velmi silný inhibitor cytochromu P450 3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně plazmatické hladiny flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo k významně nižším koncentracím sérového kortisolu. Byly hlášeny případy Cushingova syndromu a adrenální suprese. Pokud přínosy nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků glukokortikosteroidů, je třeba se této kombinaci vyhnout.

Další inhibitory cytochromu P450 3A4 způsobují zanedbatelná (erythromycin) nebo malá (ketokonazol) zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu bez výrazného snížení koncentrací kortisolu v séru. Při souběžném podání inhibitorů cytochromu P450 3A4 se doporučuje opatrnost, obzvláště při dlouhodobém použití a v případě silných inhibitorů, neboť existuje potenciál ke zvýšené systémové expozici flutikason-propionátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Bezpečnost flutikason-propionátu u těhotných žen není dostatečně prokázána.

Podání kortikosteroidů březím samicím může způsobovat abnormality vývoje plodu, včetně rozštěpu patra a intrauterinní retardace růstu. Může proto existovat velmi malé riziko takových účinků na lidský plod. Je však třeba vzít v úvahu, že vliv na plod u zvířat se projevuje po relativně vysoké systémové expozici; po přímém intranazálním podání se dosahuje minimální systémové expozice (viz bod 5.3).

Stejně jako u jiných léčivých přípravků vyžaduje použití tohoto léčivého přípravku v těhotenství, aby možné přínosy léku převažovaly nad možnými riziky. Proto je před použitím v těhotenství třeba vyhledat radu lékaře.

Kojení:

Vylučování flutikason-propionátu do lidského mateřského mléka nebylo zkoumáno.

Podkožní podání flutikason-propionátu kojícím laboratorním potkanům vedlo k měřitelným plazmatickým hladinám a průkazu flutikason-propionátu v mléce. Po intranazálním podání primátům však v mléce nebylo zjištěno žádné léčivo a je proto nepravděpodobné, že by bylo možné zjistit jej v mléce.

Jestliže je tento léčivý přípravek podáván kojícím ženám, musí být zváženy přínosy léčby proti potenciálním rizikům pro matku a kojence. Proto je před použitím v době kojení třeba vyhledat radu lékaře.

Fertilita:

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu flutikasonu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem po podání je epistaxe; většina případů však je nezávažná a odezní sama.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou anafylaktické reakce, bronchospasmus a perforace nosního septa.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány takto: 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 ($\geq 1/10\,000$) včetně jednotlivých hlášených případů.

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky byly většinou zjištěny z údajů z klinických studií. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly většinou zjištěny ze spontánních údajů. Při určování frekvencí nežádoucích účinků nebyly brány v úvahu četnosti v placebových skupinách.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivitní reakce, anafylaxe / anafylaktické reakce, bronchospasmus, kožní vyrážka, edém obličeje nebo jazyka	velmi vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, nepříjemná chuť, nepříjemný zápach	časté
Poruchy oka	glaukom, zvýšený nitrooční tlak, katarakta	velmi vzácné
	rozmazané vidění	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	velmi časté
	suchá nosní sliznice, podráždění nosní sliznice, sucho v hrdle, podráždění sliznice hrdla	časté
	perforace nosního septa	velmi vzácné
	nosní ulcerace	není známo

Mohou se objevit systémové účinky nosních kortikosteroidů, obzvláště pokud jsou podávány dlouhodobě vysoké dávky.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dlouhodobé podávání dávek vyšších než doporučených může vést k přechodné adrenální supresi.

K dispozici nejsou žádné údaje o dopadech akutního a chronického předávkování tímto léčivým přípravkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nosní léčiva, kortikosteroidy

ATC kód: R01AD08

Mechanismus účinku:

Flutikason-propionát je glukokortikosteroid, který má silnou protizánětlivou aktivitu zprostředkovanou účinkem na glukokortikoidním receptoru.

Farmakodynamické účinky:

Po intranazálním podání flutikason-propionátu (200 mikrogramů/den), nebyla zjištěna žádná významná změna 24-hodinové sérové AUC kortisolu v porovnání s placebem (poměr 1,01, 90 % CI 0,9 – 1,14).

Klinická účinnost a bezpečnost:

Bylo provedeno několik randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií zkoumajících použití nosního spreje s flutikason-propionátem (200 mikrogramů jednou denně) u dospělých pacientů s SAR nebo PAR a dvě studie zkoumající nepříjemné pocity a tlak ve vedlejších nosních dutinách související s nosní kongescí při AR u pacientů ve věku ≥ 12 let. V porovnání s placebem flutikason-propionát ve formě nosního spreje významně zlepšoval nosní příznaky (včetně vodnaté rýmy, nosní kongesce, kýchání a svědění nosní sliznice) a oční příznaky (svědění očí, slzení a zarudnutí) ($p < 0,05$). Účinnost přetrvávala po celých 24 hodin dávkovacího intervalu. Skóre bolesti a tlaku v dutinách byla oproti placebu významně snížena v obou studiích během 2. týdne léčby a během 1. týdne léčby v jedné ze studií ($p < 0,05$).

Post-hoc analýza 22 klinických studií s flutikason-propionátem ve formě nosního spreje prokázala, že začátek léčebného účinku se objevuje do 12 hodin a u některých pacientů již během 2 - 4 hodin po prvním podání nosního spreje flutikason-propionátu.

Prevence příznaků SAR byla hodnocena ve dvou studiích s flutikason-propionátem ve formě nosního spreje (200 mikrogramů jednou denně) u pacientů ve věku ≥ 12 let. Flutikason-propionát ve formě nosního spreje byl porovnáván s dinatrium-chromoglykát 2 %-ním vodným nosním sprejem (studie 1) nebo s kombinací flutikason-propionát ve formě nosního spreje a perorální cetirizin (10 mg denně) (studie 2). Obě studie byly dvojitě zaslepené s paralelními skupinami. Pacienti léčení flutikason-propionátem ve formě nosního spreje zaznamenali významně více dnů bez příznaků (tedy bez kýchání, vodnaté rýmy, nosní kongesce a svědění)

v porovnání s léčbou dinatrium-chromoglykát (p < 0,01). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl rozdíl v úlevě od očních příznaků. Nebyl zjištěn rozdíl mezi léčbou flutikason-propionátem ve formě nosního spreje spolu s perorálním cetirizinem a samotným flutikason-propionátem ve formě nosního spreje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po intranazálním podání flutikason-propionátu (200 mikrogramů/den) nebyly maximální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu u většiny subjektů kvantifikovatelné (< 0,01 ng/ml). Nejvyšší zjištěná C_{max} byla 0,017 ng/ml. Přímá absorpce nosní sliznicí je vzhledem k nízké rozpustnosti ve vodě zanedbatelná, přičemž většina dávky je následně spolknuta. Po perorálním podání je vzhledem k nízké absorpci a presystémovému metabolismu systémová expozice < 1 %. Celková systémová absorpce, zahrnující jak nosní, tak perorální absorpci způsobenou spolknutím dávky, je proto zanedbatelná.

Distribuce:

Flutikason-propionát má v rovnovážném stavu velký distribuční objem (přibližně 318 l). Vazba na plazmatické bílkoviny je poměrně vysoká (91 %).

Biotransformace:

Flutikason-propionát je ze systémového oběhu rychle odstraněn, převážně jaterním metabolismem, na inaktivní metabolit kyselinu karboxylovou enzymem CYP3A4 ze skupiny cytochromu P450. Spolknutý flutikason-propionát je také předmětem extenzivního metabolismu při prvním průchodu játry. Při souběžném podávání silných inhibitorů CYP3A4, jako je ketokonazol a ritonavir, je třeba opatrnosti, neboť existuje možnost zvýšené systémové expozice flutikason-propionátu.

Eliminace:

Rychlost eliminace flutikason-propionátu po intravenózním podání dávek v rozsahu 250 – 1000 mikrogramů je lineární a je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (Cl = 1,1 l/min). Maximální plazmatická koncentrace poklesne o přibližně 98 % během 3 – 4 hodin a terminální poločas 7,8 hodin byl spojen s pouze nízkými plazmatickými koncentracemi. Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná (< 0,2 %) a méně než 5 % se vyloučí v podobě metabolitu kyselinu karboxylové.

Hlavní cestou eliminace je vyloučení flutikason-propionátu a jeho metabolitů žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie na zvířatech, včetně studií reprodukční a vývojové toxikologie, prokázaly skupinové účinky typické pro silné kortikosteroidy a to pouze při dávkách významně převyšujících navržené terapeutické dávky. V testech opakovaného podávání nebyly zjištěny žádné nové účinky. Flutikason-propionát nemá mutagenní aktivitu *in vitro* a *in vivo* a nebyl u hlodavců prokázán tumorigenní potenciál. Ve zvířecích modelech nedráždí a nesenzitizuje.

Dostupná neklinická data na zvířatech naznačují, že v dávkách přesahujících klinickou terapeutickou dávku, opakované intranazální podání benzalkonium chloridu může vyvolat dlaždicovou metaplazii, snížení počtu cílů a pohárkových buněk a sníženou sekreci hlenu, především v těch částech nosní sliznice, kde je koncentrace topicky podané látky nejvyšší. Souhrnná klinická data navíc naznačují, že krátkodobá inhalace benzalkonium-chloridu může vyvolat bronchokonstrikci u astmatiků a paradoxní bronchokonstrikci při opakovaném použití pacienty s těžkým astmatem. V uvedených klinických studiích však nežádoucí účinky na nosní ciliie a sliznici nebyly prokázány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

glukosa, mikrokrytalická celuloza, sodná sůl karmelosy, fenethylalkohol, benzalkonium-chlorid, polysorbát 80, čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Polypropylenová láhev s pumpičkou, obsahující 10 ml suspenze (120 dávek), v kartonové krabici.

Jedna lahvička poskytuje 120 odměřených dávek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci přípravku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12
Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24,
Irsko.

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/444/15-C/PI/008/18

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 4. 2020