

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nasofan 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 100mikrolitrová odměřená dávka obsahuje 50 mikrogramů flutikason-propionátu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna odměřená dávka obsahuje 40 mikrogramů roztoku benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze.

Bílá neprůhledná vodná suspenze ve vícedávkové lahvičce z hnědého skla vybavené rozprašovací dávkovací pumpičkou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nasofan je indikován u dospělých a dětí starších 4 let věku k profylaxi a k léčbě sezónní alergické rýmy (včetně senné rýmy) a celoroční rýmy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nasofan u dětí mladších 4 let věku nebyla dosud stanovena.

Dospělí a děti ve věku od 12 let:

Podávají se dvě dávky do každé nosní dírky jednou denně, nejlépe ráno (celkem 200 mikrogramů). V některých případech je zapotřebí podat dvě dávky do každé nosní dírky dvakrát denně (celkem 400 mikrogramů). Po zvládnutí příznaků lze podávat udržovací dávku sestávající z jedné dávky vstříknuté do každé nosní dírky jednou denně (celkem 100 mikrogramů). V případě recidivujících příznaků lze dávku odpovídajícím způsobem zvýšit. Maximální denní dávka by neměla překročit čtyři dávky aplikované do každé nosní dírky

(celkem 400 mikrogramů). Je třeba použít minimální dávku umožňující účinné zvládnutí příznaků.

Starší osoby:

Používat obvyklé dávkování pro dospělé.

Děti ve věku od 4 do 11 let:

Aplikovat jednu dávku do každé nosní dírky jednou denně, nejlépe ráno (celkem 100 mikrogramů). V některých případech je třeba podat jednu dávku do každé nosní dírky dvakrát denně (celkem 200 mikrogramů). Maximální denní dávka by neměla přesáhnout dvě dávky vstříknuté do každé nosní dírky (celkem 200 mikrogramů). Je třeba použít minimální dávku umožňující účinné zvládnutí příznaků.

K rozvinutí plného terapeutického účinku je nezbytné podávat přípravek pravidelně. Pacientovi je třeba vysvětlit, že účinek se nedostaví okamžitě, a zdůraznit, že maximálního zmírnění obtíží se dosahuje až po třech či čtyřech dnech léčby.

Způsob podání

Nasofan je určen výhradně k intranazálnímu podání.

Opatření, která mají být přijata před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

Před prvním použitím je třeba připravit přípravek Nasofan opakovaným šestinásobným stisknutím a uvolněním pumpičky. Pokud nebyl Nasofan používán po dobu 7 dnů, je třeba uvést jej znovu do chodu opakovaným stlačováním a uvolňováním pumpičky, dokud se neobjeví jemná mlha.

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

Pro dosažení plného terapeutického účinku přípravku Nasofan, bývá nutné aplikovat přípravek po dobu několika dní.

Pacientům převáděným z léčby systémovými kortikosteroidy na léčbu přípravkem Nasofan je třeba věnovat zvýšenou pozornost v případě podezření na poruchu funkce nadledvin.

Systémové účinky kortikosteroidů

Mohou se vyskytnout systémové účinky nazálních kortikosteroidů, zvláště jsou-li dlouhodobě podávány vysoké dávky. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než u perorálních kortikosteroidů. Takovéto systémové účinky se liší jak u jednotlivých pacientů, tak i v případě různých kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, rysy Cushingova syndromu, suprese adrenální funkce,

retardace růstu u dětí a mladistvých, katarakta, glaukom a zcela výjimečně účinky ovlivňující psychiku nebo poruchy chování včetně psychomotorické hyperaktivity, poruchy spánku, úzkosti, deprese nebo agrese (převážně u dětí). Viz bod 5.1 a 5.2.

Terapie, při níž se používají vyšší než doporučené dávky nazálních kortikosteroidů, může vyvolat klinicky závažnou supresi funkce nadledvin. V případě podávání vyšších než doporučených dávek je třeba v období stresové zátěže nebo plánovaného chirurgického výkonu zvážit doplňkové podávání systémových kortikosteroidů (viz bod 5.1 – údaje o nazálním podání flutikason-propionátu).

Mezi flutikason-propionátem a silnými inhibitory systému cytochromu P450 3A4 (např. ketokonazolem a inhibitory proteázy, jako je ritonavir) mohou vznikat výrazné interakce. V důsledku toho může docházet k větší systémové expozici flutikason-propionátu (vyskytuje se např. Cushingův syndrom a adrenální suprese). Proto je nezbytné flutikason-propionát podávat souběžně s ritonavirem pouze v případě, kdy předpokládaný přínos takové léčby převáží nad potenciálním nebezpečím systémové nežádoucí reakce na kortikosteroidy (viz bod 4.5).

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.

Při léčbě sezónní alergické rýmy je přípravek Nasofan většinou dostatečně účinný, avšak v případě obzvláště masivního výskytu letních alergenů, může být nezbytná i další terapie, především při výskytu očních příznaků.

Infekce

U pacientů s tuberkulózou, jakýmkoliv druhem neléčené infekce, herpetickou infekcí v oblasti očí nebo u pacientů po nedávné operaci nebo zranění nosu či úst je třeba potenciální přínos léčby posoudit ve srovnání s možným nebezpečím.

Lokální infekce: Infekce nosních průchodů vyžadují odpovídající léčbu, nicméně nepředstavují kontraindikaci pro léčbu přípravkem Nasofan.

Pediatrická populace

U některých nazálních kortikosteroidů bylo hlášeno, že i podávání povolených dávek vyvolalo růstovou retardaci u dětí. Proto je vhodné pravidelně kontrolovat výšku dětí dlouhodobě léčených nazálními kortikosteroidy. Pokud dojde ke zpomalení růstu, je třeba léčbu přehodnotit a pokud možno snížit dávku nazálních kortikosteroidů na nejnižší možnou dávku, která zajistí účinnou kontrolu příznaků. Kromě toho je vhodné odkázat pacienta na odborníka - pediatra.

Pomocná látka

Benzalkonium-chlorid

Benzalkoniumchlorid může způsobit podráždění nebo otok nosní sliznice, zvláště pokud je používán dlouhodobě.

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 flutikason-propionátu. Proto jsou klinicky významné lékové interakce s flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Vliv flutikason-propionátu na ostatní léčiva

Studie lékových interakcí neprokázaly žádný významnější vliv flutikason-propionátu na farmakokinetiku terfenadinu a erythromycinu.

Vliv ostatních léčiv na flutikason-propionát

Studie lékových interakcí neprokázaly žádný významnější vliv terfenadinu a erythromycinu na farmakokinetiku flutikason-propionátu.

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.

Studie interakcí u zdravých jedinců ukázala, že ritonavir (velmi silný inhibitor cytochromu P450 3A4) může zvýšit plazmatické koncentrace flutikason-propionátu, což vede k významně nižším koncentracím sérového kortisolu. Po uvedení na trh byly hlášeny případy klinicky významných lékových interakcí u pacientů léčených flutikason-propionátem intranazálně nebo inhalačně, což vedlo k systémovým nežádoucím účinkům, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému používání flutikason-propionátu a ritonaviru je proto třeba se vyhnout, pokud přínosy pro pacienta nepřeváží riziko systémových nežádoucích účinků způsobených kortikosteroidy.

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých osob.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití přípravku u těhotných žen není dostatečně prokázána. Aplikace kortikosteroidů březím zvířecím samicím může vyvolat abnormality ve vývoji plodu včetně rozštěpu patra a nitroděložní růstové retardace. Je proto možné, že existuje velmi malé riziko podobných vlivů i u lidského plodu. Je ovšem třeba poznamenat, že k abnormalitám

fetálního vývoje u zvířat dochází až po relativně velké systémové expozici, přičemž systémová expozice zprostředkovaná přímou nazální aplikací je jen minimální.

Při aplikaci přípravku Nasofan během těhotenství je třeba stejně jako u ostatních léčiv zvážit přínos léčby oproti možným rizikům spojeným s podáváním přípravku.

Kojení

Vylučování flutikason-propionátu do lidského mateřského mléka nebylo doposud zkoumáno. Po podkožním podání flutikason-propionátu laboratorním samicím potkana v období kojení bylo dosaženo jeho měřitelných plazmatických hladin a jeho přítomnost v mléce byla prokázána. Po nazální aplikaci primátům však flutikason-propionát v plazmě prokázán nebyl, je tedy nepravděpodobné, že by se dal prokázat v mléce. Podává-li se přípravek Nasofan kojícím matkám, je třeba zvážit, zda možné riziko pro matku a dítě nepřeváží nad očekávaným přínosem léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nasofan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla epistaxe ($> 1/10$), po níž následovala bolest hlavy, nepříjemná chuť a nepříjemný zápach, suchost a podráždění nosu, suchost a podráždění hltanu ($> 1/100$ až $< 1/10$).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky členěné podle systémově-orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Systémově-orgánová třída	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy:	
	Bronchospasmus	Vzácné
	Anafylaktické reakce	Vzácné
	Anafylaktoidní reakce	Vzácné
	Kožní hypersenzitivita	Velmi vzácné
	Angioedém (převážně otok obličeje a orofaryngu)	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, změna čichových nebo chuťových vjemů	Časté
Oční poruchy	Glaukom, zvýšený nitrooční tlak, katarakta	Velmi vzácné
	Uvedené případy byly spontánně nahlášeny pacienty po dlouhodobé léčbě.	
	Rozmazané vidění (viz také	Není známo

	bod 4.4)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Velmi časté
	Pocit sucha a podráždění nosní sliznice, pocit sucha a podráždění v hrdle	Časté
	Perforace nosního septa a mukokutánní ulcerace	Velmi vzácné
	Obvykle u pacientů, kteří dříve prodělali chirurgický zákrok.	
	Nosní ulcerace	Není známo

*Byly hlášeny případy perforace stěny nosního septa v důsledku použití kortikosteroidů.

Některé nazální kortikosteroidy mohou mít systémový efekt, zvláště pokud jsou aplikovány delší dobu a ve vysokých dávkách.

Pediatrická populace

U některých nazálních kortikosteroidů bylo hlášeno, že i při podávání v povolených dávkách vyvolaly růstovou retardaci u dětí, proto je vhodné pravidelně kontrolovat výšku dětí dlouhodobě léčených nazálními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

O projevech akutního či chronického předávkování přípravkem Nasofan nejsou k dispozici žádné údaje. Nazální aplikace 2 mg flutikason-propionátu zdravým dobrovolníkům dvakrát denně po dobu sedmi dní neměla vliv na funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA).

Dlouhodobá inhalace či perorální podávání vysokých dávek kortikosteroidů může utlumit funkci HPA osy.

U těchto pacientů má být dávka postupně snižována a léčba přípravkem Nasofan má pokračovat v dávce dostatečné ke kontrole příznaků. Funkce kůry nadledvin se obnoví během několika dní, což lze ověřit měřením plazmatického kortizolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Dekongestiva a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci, Kortikosteroidy
ATC kód: R01A D08

Klinická účinnost a bezpečnost

Flutikason-propionát podávaný nazálně má silný protizánětlivý účinek. Po nazálním podání působí flutikason-propionát pouze mírnou nebo žádnou supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Při sledování nazálně podávaného flutikason-propionátu v dávce 200 mikrogramů/den nebyly pozorovány žádné významné změny hodnot sérových koncentrací kortizolu (AUC) za 24 hodin ve srovnání s placebem (poměr 1,01, 90 % CI 0,9 – 1,14).

Pediatrická populace

V jednoleté randomizované dvojité zaslepené paralelní placebem kontrolované studii zaměřené na růst u předpubertálních dětí ve věku 3 až 9 let (56 pacientů dostávalo intranazálně flutikason-propionát a 52 dostávalo placebo) nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v rychlosti růstu u pacientů, kteří dostávali intranazálně flutikason-propionát (200 mikrogramů denně ve formě nosní suspenze) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Odhadovaná rychlost růstu během jednoleté léčby byla 6,20 cm/rok (SE=0,23) ve skupině s placebem a 5,99 cm/rok (SE=0,23) ve skupině s flutikason-propionátem; průměrný rozdíl v rychlosti růstu po jednom roce byl mezi léčbami 0,20 cm/rok (SE=0,28, 95% CI= -0,35; 0,76). Při stanovení kortisolu vyloučeného močí po dvanáctihodinovém sběru moči nebyly prokázány žádné klinicky významné změny ve funkci osy HPA a při rentgenové absorpciometrii záření o dvou energiích nebyly prokázány žádné klinicky významné změny v hustotě kostních minerálů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při intranazálním podávání flutikason-propionátu (200 mikrogramů/den) nebyly maximální plazmatické koncentrace v ustáleném stavu u většiny subjektů hodnotitelné (<0,01 ng/ml). Nejvyšší dosažená hodnota $C_{\max}$ činila 0,017 ng/ml. Přímá absorpce nosní sliznicí je pro nízkou rozpustnost vodní formy zanedbatelná; valná část dávky je nakonec spolknuta. Je-li flutikason-propionát podáván perorálně, je systémová expozice vzhledem ke špatné absorpci a presystémové metabolizaci < 1%. Celková systémová absorpce, zahrnující jak nosní, tak perorální absorpci způsobenou polykáním dávky, je proto zanedbatelná.

Distribuce

Flutikason-propionát má v ustáleném stavu velký distribuční objem (přibližně 318 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká (91 %).

Biotransformace

Flutikason-propionát je ze systémového oběhu vylučován rychle, a to hlavně játry, v nichž prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4 dochází k jeho biotransformaci na inaktivní metabolit obsahující karboxylovou skupinu. Spolkutý flutikason-propionát je při prvním průchodu játry (first-pass) rovněž intenzivně metabolizován. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současném podávání silných inhibitorů cytochromu CYP3A4, např. ketokonazolu či ritonaviru, a to z důvodu možného zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu.

Eliminace

Po intravenózním podání je flutikason-propionát při dávce 250 až 1000 mikrogramů eliminován lineárně a je charakterizován vysokou plazmatickou clearance ($Cl=1,1$ l/min). Maximální plazmatická koncentrace je během 3 až 4 hodin redukována přibližně o 98 %; pouze nízké plazmatické koncentrace byly pozorovány po 7,8 hodinách terminálního poločasu. Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná ($< 0,2$ %), renální clearance metabolitu obsahujícího karboxylovou skupinu je menší než 5 %. Hlavní cestou eliminace je exkrece flutikason-propionátu a jeho metabolitů žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické a reprodukční studie, stejně jako studie teratogenity, ukázaly pouze skupinové účinky typické pro silné kortikosteroidy podávané ve vyšších dávkách, než je doporučeno. Flutikason-propionát nemá mutagenní aktivitu *in vitro* ani *in vivo* a nevykazuje žádný kancerogenní potenciál u hlodavců. Nedráždí ani nesenzibilizuje zvířata.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glukosa
Disperzní celulóza
Fenethylalkohol
Roztok benzalkonium-chloridu (40 mikrogramů v dávce)
Polysorbát 80
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním použití: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

12 ml nebo 15 ml lahvička z hnědého skla (typ III) vybavená rozprašovací dávkovací pumpičkou.

Velikost balení: 60, 120, 150, 240 (2 lahvičky, každá s obsahem 120 dávek) a 360 (3 lahvičky, každá s obsahem 120 dávek) dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravská 305/29

747 70 Komárov, Opava

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/525/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 9. 2022