

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flutikazonpropionat GSK 50 mikrogramov/vpih pršilo za nos, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vodna suspenzija vsebuje 0,5 mg (500 mikrogramov)/ml flutikazonpropionata.

En vpih vsebuje 100 mg suspenzije, kar ustreza 50 mikrogramom flutikazonpropionata v dostavljenem odmerku.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En dostavljeni odmerek (en vpih) vsebuje 20 mikrogramov benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Pršilo za nos, suspenzija.

Bela, motna vodna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flutikazonpropionat GSK je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več.

Zdravilo je namenjeno za simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa zaradi senenega nahoda ali drugih alergenov v zraku (npr. hišnih pršic, spor gliv ali živalskega prhljaja).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, stari 18 let ali več:

Priporočeni odmerek sta dva vpiha v vsako nosnico enkrat na dan (200 mikrogramov flutikazonpropionata), po možnosti zjutraj. Če ima bolnik hude simptome, sta lahko potrebna dva vpiha v vsako nosnico dvakrat na dan, vendar le za kratkotrajno uporabo. Ko so simptomi obvladani, je mogoče uporabljati vzdrževalni odmerek: en vpih v vsako nosnico enkrat na dan. Če se simptomi ponovijo, je odmerjanje mogoče ustrezno prilagoditi. Uporabljati je treba najmanjši odmerek, ki učinkovito obvladuje simptome.

Največji dnevni odmerek ne sme preseči štirih vpihov v vsako nosnico.

Nekateri bolniki polne koristi zdravljenja še ne dosežejo v prvih nekaj dneh. Da bi preprečili pojav simptomov, je zato pri bolnikih z anamnezo sezonskega alergijskega rinitisa lahko potreben začetek zdravljenja nekaj dni pred pričakovanim začetkom pelodne sezone. Za poln terapevtski učinek je priporočljiva redna uporaba zdravila. Zdravljenje ne sme trajati dlje kot traja obdobje izpostavljenosti alergenom.

Nekateri bolniki potrebujejo 3- do 4-dnevno neprekinjeno zdravljenje, da dosežejo največjo korist.

Starejše osebe: Uporablja se običajno odmerjanje za odrasle.

Pediatrična populacija

Pršila za nos se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni dovolj izkušenj.

Način uporabe

Samo za intranazalno uporabo. Zdravila se ne sme uporabljati v očeh ali ustih.

Pred uporabo je treba vsebnik rahlo pretresti.

Pred prvo uporabo nove steklenice, ali če steklenica že nekaj časa ni bila uporabljena, mora bolnik steklenico pripraviti z uporabo tako, da jo pritiska, dokler se ne pojavi fino razpršena meglica.

Za uporabo pršila je treba nosni nastavek namestiti v eno nosnico, drugo pa zatisniti; paziti je treba, da je nastavek usmerjen proč od nosnega pretina. Bolnik mora zdravilo med vdihom razpršiti v nosnico in nato izdihniti skozi usta.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se v 7 dneh uporabe ne pojavi izboljšanje, je treba zdravljenje končati in se posvetovati z zdravnikom.

Prav tako se je treba posvetovati z zdravnikom, če se simptomi sicer izboljšajo, a niso dovolj obvladani.

Tega zdravila se brez posveta z zdravnikom ne sme nepretrgano uporabljati več kot 3 mesece.

Pred uporabo zdravila je treba poiskati zdravniški nasvet v primeru:

- sočasne uporabe drugih kortikosteroidnih zdravil, na primer tablet, krem, mazil, zdravil za astmo, podobnih nosnih pršil ali kapljic za oči ali nos.
- okužbe nosnih prehodov ali obnosnih votlin.
- nedavne poškodbe ali operacije nosu, ali težav z razjedami v nosu.

Zdravljenje z odmerki nazalnih kortikosteroidov, večjimi od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Če dejstva kažejo na uporabo odmerkov, večjih od priporočenih, pride med obdobji stresa ali v primeru elektivne operacije v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi.

Med flutikazonpropionatom in močnimi zaviralci sistema citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazolom in zaviralci proteaz, kot je ritonavir, in kobicistatom) se lahko pojavijo pomembna medsebojna delovanja. To lahko poveča sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu (glejte poglavje 4.5).

Pojavijo se lahko sistemski učinki nazalnih kortikosteroidov, zlasti če so ti uporabljani dolgo časa in v velikih odmerkih. Ti učinki so veliko manj verjetni kot pri peroralnih kortikosteroidih ter se lahko razlikujejo od bolnika do bolnika in med različnimi pripravki kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta, glavkom in, redkeje, zmanjšanje mineralne gostote kosti, vplivi na presnovo glukoze in cela vrsta psiholoških ali vedenjskih učinkov, med njimi psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija ali napadalnost (zlasti pri otrocih).

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Zdravilo vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje in, zlasti med dolgotrajno uporabo, edem nosne sluznice (glejte poglavje 5.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V normalnih okoliščinah je koncentracija flutikazonpropionata v plazmi po intranazalni uporabi nizka zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom P450 3A4 v črevesu in jetrih. Klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil zaradi flutikazonpropionata zato niso verjetna.

Pri sočasem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so uporabljali flutikazonpropionat intranazalno, je ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan večkrat zvišal koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi, to pa je povzročilo izrazito znižanje koncentracije kortizola v serumu. Opisani so bili primeri Cushingovega sindroma in zavrtja nadledvičnih žlez. Kombinaciji se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za neželene učinke sistemskih glukokortikoidov.

Drugi zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu zanemarljivo (eritromicin) ali malo (ketokonazol), brez opaznega znižanja koncentracije kortizola v serumu. Med sočasno uporabo zaviralcev citokroma P450 3A4 je priporočljiva previdnost, še zlasti med dolgotrajno uporabo in v primeru močnih zaviralcev, ker obstaja možnost večje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti flutikazonpropionata med nosečnostjo pri človeku ni dovolj dokazov. Uporaba kortikosteroidov pri brejih živalih lahko povzroči nepravilnosti v razvoju ploda, vključno s palatoshizo in intrauterinim zaostankom v rasti. Zato lahko obstaja zelo majhno tveganje za takšne učinke pri človeškem plodu. Vendar je treba vedeti, da se fetalne spremembe pri živalih pojavijo po razmeroma veliki sistemski izpostavljenosti; neposredna uporaba v nosu pa zagotavlja minimalno sistemsko izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Tako kot pri drugih zdravilih je treba tudi pri uporabi tega zdravila med nosečnostjo pri človeku možne koristi pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji. Zato se mora noseča ženska pred uporabo posvetovati z zdravnikom.

Dojenje

Izločanje flutikazonpropionata v materinem mleku pri človeku ni raziskano. Podkožna uporaba flutikazonpropionata pri doječih laboratorijskih podganah je povzročila merljivo koncentracijo v

plazmi in flutikazonpropionat so dokazali v mleku. Toda po intranazalni uporabi pri primatih v plazmi niso zaznali zdravila, zato ni verjetno, da bi bilo zdravilo mogoče zaznati v mleku.

Če to zdravilo uporablja doječa mati, je treba terapevtske koristi pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji za mater in otroka. Zato se mora ženska, ki doji, pred uporabo posvetovati z zdravnikom.

Plodnost

Podatkov o vplivu flutikazona na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinek po uporabi je epistaksa, ki pa večinoma ni resna in se ustavi sama. Najresnejši neželeni učinki so anafilaksija/anafilaktične reakcije, bronhospazem in perforacija nosnega pretina.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) vključno s posameznimi primeri. Zelo pogosti, pogosti in občasni učinki so na splošno ugotovljeni na podlagi podatkov kliničnih preskušanj. Redki in zelo redki učinki so na splošno ugotovljeni na podlagi spontano prijavljenih podatkov. Pri razvrščanju pogostnosti neželenih učinkov niso bili upoštevani njihovi osnovni deleži v skupinah s placebom.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije, anafilaksija/ anafilaktične reakcije, bronhospazem, kožni izpuščaji, edem obraza ali jezika	Zelo redki
Bolezni živčevja	Glavobol, neprijeten okus, neprijeten vonj	Pogosti
Očesne bolezni	Glavkom, zvišan očesni tlak, katarakta	Zelo redki
	Zamegljen vid	Neznani
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa	Zelo pogosti
	Suhost nosu, draženje nosu, suhost žrela, draženje žrela	Pogosti
	Perforacija nosnega pretina	Zelo redki

	Razjede nosne sluznice	Neznani
--	------------------------	---------

Pojavijo se lahko sistemski učinki nazalnih kortikosteroidov, zlasti če so ti uporabljeni dolgo časa in v velikih odmerkih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Dolgotrajna uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko prehodno zavre delovanje nadledvičnih žlez.

Podatkov o vplivih akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja tega zdravila ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni nosne sluznice, kortikosteroidi. Oznaka ATC: R01AD08

Mehanizem delovanja

Flutikazonpropionat je glukokortikosteroid z močnim protivnetnim delovanjem preko glukokortikoidnih receptorjev.

Farmakodinamični učinki

Po intranazalni uporabi flutikazonpropionata (200 mikrogramov/dan) v primerjavi s placebom niso ugotovili značilne spremembe 24-urne AUC kortizola v serumu (razmerje 1,01, 90-odstotni IZ 0,9-1,14).

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedenih je bilo več randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj nosnega pršila s flutikazonpropionatom (200 mikrogramov enkrat na dan) pri odraslih bolnikih s SAR ali PAR, dve študiji pa sta pri bolnikih, starih ≥ 12 let, proučevali nelagodje in pritisk v sinusih, povezana z nosno kongestijo zaradi AR. Nosno pršilo s flutikazonpropionatom je v primerjavi s placebom značilno izboljšalo nosne (vključno z rinorejo, nosno kongestijo, kihanjem in srbenjem nosu) ter očne (srbenje oči, solzenje in pordelost) simptome ($p < 0,05$). Učinkovitost se je ohranila v

celotnem 24-urnem obdobju. Ocena bolečin in pritiska v sinusih v primerjavi s placebom se je v obeh študijah značilno znižala v drugem tednu zdravljenja, v eni od obeh študij pa že v prvem tednu zdravljenja ($p < 0,05$).

Post hoc analize 22 kliničnih študij z nosnim pršilom s flutikazonpropionatom so pokazale, da se je terapevtski učinek začel v 12 urah – pri nekaterih bolnikih pa že po 2 do 4 urah – po začetku uporabe nosnega pršila s flutikazonpropionatom.

Preprečevanje nastanka simptomov SAR so ovrednotili v dveh študijah nosnega pršila s flutikazonpropionatom (200 mikrogramov enkrat na dan) pri bolnikih, starih ≥ 12 let. Nosno pršilo s flutikazonpropionatom so primerjali z 2-odstotno vodnim nosnim pršilom dinatrijevega kromoglikata (1. študija) oziroma s kombinacijo nosnega pršila s flutikazonpropionatom in peroralnega cetirizina (10 mg na dan) (2. študija). Obe študiji sta bili dvojno slepi študiji vzporednih skupin. Bolniki, zdravljeni s flutikazonpropionatom, so imeli značilno več dni brez simptomov (tj. brez kihanja, rinoreje, kongestije in srbenja) kot tisti, ki so prejeli dinatrijev kromoglikat ($p < 0,01$). Ublažitev očesnih simptomov se med skupinama ni razlikovala. Med kombinacijo nosnega pršila s flutikazonpropionatom in peroralnega cetirizina ter samim nosnim pršilom s flutikazonpropionatom ni bilo značilnih razlik.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intranazalni uporabi flutikazonpropionata (200 mikrogramov/dan) pri večini preiskovancev ni bilo mogoče kvantificirati največje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ($< 0,01$ ng/ml). Najvišja opažena C_{max} je bila 0,017 ng/ml. Neposredna absorpcija v nosu je zaradi majhne vodotopnosti zanemarljiva; največji del odmerka bolnik navsezadnje pogoltne. Med peroralno uporabo je sistemska izpostavljenost < 1 %, in sicer zaradi slabe absorpcije in predsistemske presnove. Celotna sistemska absorpcija zaradi nazalne in peroralne absorpcije pogoltnjenega odmerka je zato zanemarljiva.

Porazdelitev

Flutikazonpropionat ima v stanju dinamičnega ravnovesja velik volumen porazdelitve (približno 318 litrov). Vežava na beljakovine v plazmi je zmerno visoka (91 %).

Biotransformacija

Flutikazonpropionat se hitro odstrani iz sistemskega obtoka, v prvi vrsti s presnovo v jetrih z encimom CYP3A4 citokroma P450 v neaktiven presnovek karboksilne kisline. Zaužiti flutikazonpropionat je potrjen tudi obsežni presnovi prvega prehoda. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo močnih zaviralcev CYP3A4, kakršna sta npr. ketokonazol in ritonavir, ker obstaja možnost večje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Izločanje

Hitrost odstranjevanja intravensko uporabljenega flutikazonpropionata je v razponu odmerkov od 250 do 1000 mikrogramov linearna in očistek iz plazme je zelo hiter ($CL = 1,1$ l/min). Največja koncentracija v plazmi se v 3 do 4 urah zmanjša za približno 98 % in le majhna koncentracija v plazmi je bila povezana s terminalnim razpolovnim časom 7,8 ure. Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv ($< 0,2$ %) in manj kot 5 % v obliki presnovka karboksilne kisline.

Glavna pot odstranjevanja je izločanje flutikazonpropionata in njegovih presnovkov v žolču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije pri živalih, vključno z reproduktivnimi in razvojnimi toksikološkimi študijami, so pokazale učinke skupine, značilne za močan kortikosteroid, vendar le v odmerkih, ki so močno presegali odmerke, predlagane za terapevtsko uporabo. V testih toksičnosti ponavljajočih se odmerkov niso odkrili nobenih novih učinkov. Flutikazonpropionat *in vitro* in *in vivo* ni mutagen in pri glodalcih ni pokazal tumorigenosti. V živalskih modelih ni bil dražeč in ni povzročal senzibilizacije.

Razpoložljivi predklinični podatki pri živalih kažejo, da lahko ponavljajoča se intranazalna uporaba benzalkonijevega klorida v odmerkih, ki presegajo klinični terapevtski odmerek, povzroči ploščatocelično metaplazijo, zmanjšanje števila cilij in čašičastih celic ter zmanjša izločanje sluzi, predvsem v tistih predelih nosne sluznice, kjer je koncentracija lokalno aplicirane snovi največja. Poleg tega skupni klinični podatki kažejo, da lahko kratkotrajno vdihavanje benzalkonijevega klorida pri osebah z astmo povzroči bronhokonstrikcijo in paradokсно bronhokonstrikcijo med ponavljajočo se uporabo pri bolnikih s hudo astmo. A v objavljenih kliničnih študijah neželeni učinki na nosne cilije in sluznico niso bili dokazani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Glukoza, brezvodna
Mikrokristalna celuloza
Natrijev karmelozat
Feniletanol
Benzalkonijev klorid
Polisorbat 80
Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta za steklenico s 120 odmerjenimi vpihi

2 leti za steklenico s 60 odmerjenimi vpihi

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz stekla jantarne barve, opremljena z merilno črpalko, ki ima plastične, gumijaste in kovinske sestavne dele, nosnikom iz polipropilena in zaščitnim pokrovčkom iz polipropilena.

Ena steklenica vsebuje 60 odmerjenih vpihov in celotna vsebina ni manjša od 7,0 g ali 120 odmerjenih vpihov in celotna vsebina ni manjša od 14,0 g.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Dungarvan Limited, Knockbrack, Dungarvan, Co Waterford, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02160/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 5. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.03.2020