

1. IME ZDRAVILA

FLIXONASE ARI 50 mikrogramov/vpih pršilo za nos, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 mg suspenzije (1 odmerek = 1 vpih) vsebuje 50 mikrogramov flutikazonpropionata.

Pomožne snovi:

benzalkonijev klorid: 20 mikrogramov/odmerek

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, suspenzija

Suspenzija je bela, motna, brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FLIXONASE ARI je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, za preprečevanje in zdravljenje alergijskega rinitisa.

Zdravilo FLIXONASE ARI je indicirano za preprečevanje in zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa, vključno s senenim nahodom, in celoletnega alergijskega rinitisa. Flutikazonpropionat deluje močno protivnetno, vendar pri lokalnem nanašanju na nosno sluznico nima merljivih sistemskih učinkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Zdravilo FLIXONASE ARI je namenjeno izključno za nazalno uporabo.

Odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 12 let

Za preprečevanje in zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa in celoletnega rinitisa:

- dva odmerka pršila v vsako nosnico enkrat dnevno, po možnosti zjutraj;
- če se simptomi izboljšajo, se lahko uporabi po en odmerek v vsako nosnico enkrat dnevno;
- če so simptomi zelo hudi, bosta morda potrebna dva odmerka pršila v vsako nosnico dvakrat dnevno (zjutraj in zvečer), dokler se simptomi ne izboljšajo, potem se vrne na priporočeni odmerek.

Največji dnevni odmerek ne sme presegati štirih odmerkov pršila v vsako nosnico.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih se uporabljajo običajni odmerki za odrasle.

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravilo FLIXONASE ARI ni primerno za samozdravljenje otrok, mlajših od 12 let.

Začetek delovanja pri zdravljenju alergijskega rinitisa so pri nekaterih bolnikih opazili že po 2 do 4 urah po uporabi, večina uporabnikov doseže simptomatsko olajšanje v 12 urah po uporabi.

Preprečevanje alergijskega rinitisa zahteva zdravljenje, preden pride bolnik v stik z alergenom.

Redna uporaba zdravila je nujna za doseg popolne koristi zdravljenja. Bolniku je treba pojasniti, da zdravilo nima takojšnjega učinka, saj se največja učinkovitost zdravila razvije šele v 3 do 4 dneh po začetku zdravljenja.

Bolniki naj se izogibajo stiku zdravila z očmi.

Če se izboljšanje ne pojavi v 7 dneh nepretrgane uporabe, je treba zdravljenje končati in poiskati zdravniški nasvet.

Če se po 7 dneh nepretrgane uporabe simptomi izboljšajo, a niso dovolj obvladani, je treba poiskati nasvet farmacevta ali zdravnika.

Zdravilo FLIXONASE ARI se brez posveta z zdravnikom ne sme nepretrgano uporabljati dlje kot 3 mesece.

Bolniki naj upoštevajo naslednja navodila za uporabo.

NAVODILA ZA UPORABO

Pršilo ima pokrovček, ki ščiti nosni nastavek in ga ohranja čistega. Pred uporabo pršila mora bolnik pokrovček sneti. Novo pršilo (ali pršilo, ki ga nekaj dni ni uporabljal), prvič morda ne bo delovalo. Zato bo moral bolnik pršilo za nos pripraviti po navodilih pod naslovom "**Priprava pršila za nos**".

Priprava pršila za nos

Pršilo za nos mora bolnik pripraviti:

- preden ga prvič uporabi;
- če ga ni uporabljal nekaj dni;
- če ga je pravkar očistil po navodilih pod naslovom "**Čiščenje pršila za nos**".

Priprava pršila za nos zagotavlja, da bolnik vedno dobi celoten odmerek zdravila. Sledi naj naslednjim korakom:

- Pršilo za nos naj pretrese in odstrani pokrovček (**slika 1**).
- Pršilo za nos naj drži pokonci in nosni nastavek usmeri proč od sebe.
- Kazalec in sredinec naj položi na obroč na obeh straneh nosnega nastavka, palec pa pod stekleničko (**slika 2**).
- Palec naj miruje. S kazalcem in sredincem naj trdno pritisne navzdol na obroč, da bo v zrak sprostil drobno razpršeno meglico (**slika 2**).
- Pršilo za nos je zdaj pripravljeno za uporabo.
- Če misli, da je nosni nastavek zamašen, za čiščenje ne sme uporabiti igle ali česa ostrega.
- Poskusi naj ga očistiti po navodilih pod naslovom "**Čiščenje pršila za nos**".

Slika 1

1



Slika 2

2



Uporaba pršila za nos

1. Bolnik naj pršilo za nos pretrese in odstrani pokrovček.
2. Pihne naj skozi nos, da bo očistil nosnici.
3. Eno nosnico naj zamaši s prstom in v drugo nosnico previdno namesti nosni nastavek. Glavo naj nekoliko nagne naprej in drži pršilo za nos pokonci (**sliki 3a in 3b**).
4. Diha naj skozi nos in s prstoma trdno pritisne obroč navzdol (**sliki 3a in 3b**).
5. Izdihne naj skozi usta.
6. Koraka 3 in 4 naj ponovi še na drugi nosnici.
7. Po uporabi pršila naj nosni nastavek previdno obriše s čisto krpico ali papirnatim robčkom.

Slika 3a

3a



Slika 3b

3b



Čiščenje pršila za nos

Pršilo za nos mora bolnik očistiti vsaj enkrat na teden, da bo preprečil zamašitev nosnega nastavka. Sledi naj naslednjim korakom:

- Odstrani naj pokrovček.
- Nosni nastavek in pokrovček naj za nekaj minut namoči v toplo vodo.
- Potem naj ju splakne pod tekočo vodo iz pipe.

- Otrese naj preostalo vodo in pusti, da se na toplem popolnoma posušita.
- Nosni nastavek naj namesti nazaj na pršilo.
- Pršilo za nos naj bolnik pripravi za uporabo po navodilih pod naslovom "**Priprava pršila za nos**".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za flutikazonpropionat ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Lokalne okužbe: okužbe nosnih dihalnih poti je treba ustrezno zdraviti, ne predstavljajo pa posebne kontraindikacije za zdravljenje z nazalnim flutikazonpropionatom.

Pri zdravljenju z zdravilom FLIXONASE ARI je v primeru kakršnegakoli suma motenega delovanja nadledvičnih žlez potrebna previdnost.

Z zdravilom FLIXONASE ARI je sezonski alergijski rinitis večinoma sicer mogoče obvladovati, vendar bo pri neobičajno močni izpostavljenosti poletnim alergenom morda potrebno še ustrezno dodatno zdravljenje.

Samozdravljenje z zdravilom FLIXONASE ARI ob sočasni uporabi ritonavirja ali kobicistata se ne priporoča zaradi tveganja za pojav sistemskih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o sistemskih učinkih nazalnih kortikosteroidov, zlasti pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Ti učinki so veliko manj verjetni kot pri peroralnih kortikosteroidih ter se lahko razlikujejo od bolnika do bolnika in med različnimi pripravki kortikosteroidov. Možni sistemski učinki lahko vključujejo Cushingov sindrom in z njim povezane značilnosti, zavrtje nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakto in glavkom. Redkeje se lahko pojavi vrsta psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih).

Pri otrocih, ki so prejeli odobrene odmerke nekaterih nazalnih kortikosteroidov, je bil opisan zaostanek v rasti. Otrokom, ki prejemajo nazalne kortikosteroide dlje časa, je priporočljivo redno nadzirati telesno višino. Če se rast upočasni, je treba zdravljenje ponovno oceniti. Cilj mora biti zmanjšati odmerek nazalnega kortikosteroida na najmanjši odmerek, s katerim se lahko učinkovito obvladujejo simptomi. Poleg tega je treba razmisliti o napotitvi bolnika k specialistu pediatru.

Zdravljenje z odmerki nazalnih kortikosteroidov, večjimi od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Če dejstva kažejo na uporabo odmerkov, večjih od priporočenih, je treba med obdobji stresa ali ob elektivni operaciji razmisliti o dodatni zaščiti s sistemskimi kortikosteroidi.

Zdravilo FLIXONASE ARI vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V običajnih okoliščinah so po nazalnem odmerjanju dosežene zelo nizke plazemske koncentracije flutikazonpropionata, kar je posledica znatne presnove prvega prehoda in visokega sistemskega očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije s flutikazonpropionatom so zato malo verjetne.

Pri zdravih osebah je bilo s študijo medsebojnega delovanja z drugimi zdravili dokazano, da lahko ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) znatneje poveča plazemske koncentracije flutikazonpropionata, kar se odraža v precej zmanjšanih koncentracijah serumskega kortizola.

Pri sočasnem 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.

Pri bolnikih, ki so prejeli flutikazonpropionat (nazalna ali inhalacijska uporaba) in ritonavir, so med uporabo zdravila v obdobju trženja poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so imele za posledico sistemske kortikosteroidne učinke, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja se je torej treba izogibati, razen ko morebitna korist za bolnika prevlada nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov.

Študije so pokazale, da drugi zaviralci citokroma P450 3A4 malenkostno (eritromicin) ali malo (ketokonazol) povečajo sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu, pri čemer ni opaziti pomembno zmanjšanih koncentracij serumskega kortizola. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazol) vseeno priporočamo previdnost, saj obstaja možnost za povečano sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti se zdravilo FLIXONASE ARI ne priporoča za samozdravljenje med nosečnostjo in dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Malo je verjetno, da bi flutikazonpropionat vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi podatkov kliničnih preskušanj. Redki in zelo redki neželeni učinki so bili na splošno določeni na podlagi podatkov spontanih poročil. Pri določanju pogostnosti neželenih učinkov ni bila upoštevana pogostnost v skupinah s placebom, saj je ta na splošno primerljiva s pogostnostjo v skupini z aktivnim zdravljenjem.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivostne reakcije, anafilaksijske/anafilaktične reakcije, bronhospazem, kožni izpuščaji, edem obraza ali jezika.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, neprijeten okus, neprijeten vonj.

Tako kot tudi pri drugih pršilih za nos so poročali o neprijetnem okusu in vonju ter glavobolih.

Očesne bolezni

Zelo redki: glavkom, zvišan intraokularni tlak, katarakta.

Po dolgotrajnem zdravljenju je bilo predloženih zelo malo spontanih poročil. Vendar je bilo s kliničnimi preskušnji, ki so trajala do enega leta, ugotovljeno, da nazalna uporaba

flutikazonpropionata ni povezana s povečano pojavnostjo očesnih bolezni, vključno s katarakto, zvišanim intraokularnim tlakom ali glavkomom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: epistaksa.

Pogosti: izsušenost nosne votline, razdraženost nosne votline, izsušenost žrela, razdraženost žrela.

Tako kot tudi pri drugih zdravilih za nazalno uporabo so poročali o izsušenosti in razdraženosti nosne votline in žrela ter epistaksi.

Zelo redki: perforacija nosnega pretina.

Po uporabi nazalnih kortikosteroidov so poročali o primerih perforacij nosnega pretina.

Zdravilo FLIXONASE ARI ne povzroča zaspanosti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega enkratnega odmerka ali ponavljajočih odmerkov zdravila FLIXONASE ARI. Pri zdravih prostovoljcih sedemdnevna nazalna uporaba flutikazonpropionata v odmerku 2 mg dvakrat dnevno ni vplivala na delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

Dolgotrajna uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko vodi do začasne supresije funkcije nadledvične žleze.

Pri teh bolnikih se mora zdravljenje s flutikazonpropionatom nadaljevati z odmerkom, ki omogoča nadzor nad simptomi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice, kortikosteroidi.

Oznaka ATC: R01AD08

Flutikazonpropionat je glukokortikoid z močnim protivnetnim delovanjem. Deluje prek glukokortikoidnega receptorja.

Po nazalni uporabi flutikazonpropionata je zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HHA) neznatno ali ga ni.

Po nazalnem odmerjanju flutikazonpropionata (200 mikrogramov/dan) ni prišlo do znatnejših sprememb v 24-urnem spremljanju AUC kortizola v serumu v primerjavi s placebom (razmerje 1,01; 90 % interval zaupanja; 0,9–1,14).

Enoletna randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin, ki je preučevala rast pri predpubertetnih otrocih, starih od 3 do 9 let (56 bolnikov je prejelo intranazalni flutikazonpropionat, 52 bolnikov je prejelo placebo), ni pokazala statistično značilne razlike v hitrosti rasti pri bolnikih, ki so prejeli intranazalni flutikazonpropionat (200 mg na dan v nosnem pršilu), v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Ocenjena hitrost rasti v enem letu zdravljenja je bila 6,20 cm/leto (standardna napaka = 0,23) v skupini s placebom in 5,99 cm/leto v skupini s

flutikazonpropionatom. Povprečna razlika v hitrosti rasti med skupinama je bila po enem letu 0,20 cm/leto (standardna napaka = 0,28, 95 % IZ = -0,35, 0,76). V delovanju osi HHA niso ugotovili nobenih klinično pomembnih sprememb (merjenem z 12-urnim izločanjem kortizola), prav tako tudi ne v mineralni gostoti kosti (merjeni z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Po nazalnem odmerjanju flutikazonpropionata (200 mikrogramov/dan) pri večini oseb največje plazemske koncentracije v stanju ravnotežja niso bile določljive (< 0,01 ng/ml). Najvišja opažena C_{max} je bila 0,017 ng/ml. Neposredna absorpcija v nosni votlini je neznatna zaradi majhne vodotopnosti in dejstva, da se večina odmerka pogoltne. Zaradi slabe absorpcije iz prebavil in presnove prvega prehoda je sistemska izpostavljenost pri peroralni uporabi < 1 %. Skupna sistemska absorpcija, ki je posledica nazalne in tudi peroralne absorpcije zaužitega odmerka, je torej neznatna.

Porazdelitev: V stanju dinamičnega ravnovesja ima flutikazonpropionat velik porazdelitveni volumen (približno 318 litrov). Vezava na plazemske beljakovine je zmerno visoka (91 %).

Presnova: Iz sistemske cirkulacije se flutikazonpropionat hitro očisti, predvsem s presnovo v jetrih do neaktivnih presnovkov karboksilne kisline, pri čemer je udeležen encim CYP3A4 citokroma P450. Pogoltnjen flutikazonpropionat je tudi predmet obsežne presnove prvega prehoda. Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol ali ritonavir, saj pri tem obstaja možnost za povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Izločanje: Pri intravenski uporabi se flutikazonpropionat v odmernem intervalu od 250 do 1000 mikrogramov izloča linearno, pri čemer je značilen velik plazemski očistek (1,1 l/min; 18,3 ml/s). Največje koncentracije v plazmi se v 3 do 4 urah zmanjšajo za približno 98 %, s končnim razpolovnim časom 7,8 ure so povezane le nizke koncentracije v plazmi. Ledvični očistek flutikazonpropionata je neznaten (< 0,2 %) in manj kot 5 % je v obliki presnovkov karboksilne kisline. Glavna pot izločanja flutikazonpropionata in njegovih presnovkov je z žolčem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S toksikološkimi raziskavami so odkrili le skupino učinkov, ki so značilni za močne kortikosteroide in to le pri odmerkih, ki so znatno presegali za zdravljenje priporočene odmerke. S testi toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili novih učinkov, prav tako ne pri študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje in študijah teratogenosti.

Flutikazonpropionat *in vitro* in *in vivo* ne deluje mutageno. Ni bilo dokazano, da bi pri glodalcih imel tumurogen potencial. Na živali ne deluje ne dražeče ne senzibilirajoče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna glukoza
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat
2-feniletanol
benzalkonijev klorid
polisorbat 80
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje stekleničko iz stekla tipa I jantarne barve z odmernim pršilnikom, nosnim nastavkom in zaščitnim pokrovčkom. Pri priporočeni uporabi ena steklenička zadošča za 60 odmerjenih vpihov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/94/00620/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.3.1994

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 21.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.10.2017