

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

FLIXONASE

sprej za nos, suspenzija 50 mikrograma
Flutikazon propionat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vodena suspenzija 0.05% w/w mikronizovanog flutikazon propionata.
Svaka doza spreja sadrži 50 mikrograma flutikazon propionata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Benzalkonij hlorid

Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Flixonase se koristi u profilaksi i terapiji sezonskog alergijskog rinitisa (uključujući i polensku groznicu) i perenijalni rinitis. Flutikazon propionat ima snažno antiinflamatorno djelovanje, ali kada se koristi lokalno na sluznicu nosa ne može se detektovati njegovo sistemsko djelovanje.

4.2. Doziranje i način primjene

Flixonase sprej za nos je namijenjen isključivo za intranazalnu upotrebu.
Treba izbjegavati kontakt sa očima.

Odrasli i djeca iznad 12 godina

U profilaksi i liječenju sezonskog alergijskog rinitisa i perenijalnog rinitisa.
Dvije doze spreja u svaku nosnicu jednom na dan (preporučuje se ujutro). U nekim slučajevima može biti potrebno dvije doze u svaku nosnicu dva puta na dan. Po uspostavljanju kontrole simptoma bolesti, potrebno je nastaviti sa oslobađanjem jedne doze u svaku nozdrvu, jednom dnevno. Ukoliko dođe do ponovne pojave simptoma, shodno stanju, može doći do povećanja doze. Potrebno je primjenjivati najmanju moguću dozu kojom se održava efikasna kontrola simptoma bolesti. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude više od četiri oslobođene doze u svaku nozdrvu.

Starije osobe

Preporučuje se doziranje kao i kod odraslih osoba.

Djeca mlađa od 12 godina

U profilaksi i liječenju sezonskog alergijskog rinitisa i perenijalnog rinitisa kod djece starosti od 4. do 11. godine života preporučuje se doziranje koja odgovara jednoj oslobođenoj dozi u svaku nozdrvu jednom dnevno, po mogućnosti ujutro. U pojedinim slučajevima, potrebno je osloboditi jednu dozu u svaku nozdrvu dva puta dnevno. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude više od dvije oslobođene doze u svaku nozdrvu. Potrebno je primjenjivati najmanju moguću dozu kojom se održava efikasna kontrola simptoma bolesti.

Redovna primjena lijeka je od suštinskog značaja za ostvarivanje potpune terapijske koristi. Potrebno je objasniti pacijentu izostanak trenutnog dejstva, s obzirom na to da se maksimalno olakšanje može postići nakon 3-4 dana primjene terapije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Lokalne infekcije: potrebno je adekvatno liječiti infekcije nazalnih disajnih puteva, međutim, one ne predstavljaju specifičnu kontraindikaciju za primjenu terapije sa lijekom Flixonase.

Potpuna terapijska korist može se očekivati nakon nekoliko dana primjene terapije Flixonase nazalnim sprejom.

Potrebno je obratiti pažnju prilikom promjene terapije koja obuhvata sistemske steroide i uvođenja u terapiju lijeka Flixonase kod pacijenata kod kojih postoji bilo kakav razlog za sumnju da je oštećena funkcija nadbubrežnih žlijezda.

Iako se primjenom lijeka Flixonase, u većini slučajeva, uspostavlja kontrola sezonskog alergijskog rinitisa, izlaganje velikoj količini alergena u toku ljeta u izvjesnim slučajevima može zahtijevati primjenu dodatne, odgovarajuće terapije.

Sistemska dejstva kortikosteroida, primjenjenih nazalnim putem, mogu se javiti naročito prilikom primjene visokih doza tokom dužeg vremenskog perioda. Navedena dejstva će se javiti sa manjom vjerovatnoćom u odnosu na primjenu oralnih kortikosteroida i mogu varirati u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta i u zavisnosti od primjene različitih preparata kortikosteroida (Vidjeti dio 5.1 i 5.2). Potencijalna sistemska dejstva mogu da uključuju Cushing-ovog sindrom, Cushing-oidne manifestacije, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, i rijeđe opseg psiholoških ili bihejvioralnih dejstava, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno kod djece).

Postoje izvještaji o usporavanju rasta kod djece kojima je primjenjena terapija pojedinim nazalnim kortikosteroidima u odobrenim dozama. Preporučuje se redovna kontrola visine djece koja su podvrgnuta dužem liječenju nazalnim kortikosteroidima. Ukoliko je rast usporen, potrebno je revidirati terapiju smanjivanjem doze nazalnih kortikosteroida, ukoliko je to moguće, do najmanje doze pri kojoj se zadržava efikasna kontrola simptoma. Pored toga, potrebno je razmotriti mogućnost upućivanja pacijenta ljekaru specijalisti za dječije bolesti.

Primjena doza koje su veće od preporučenih doza nazalnih kortikosteroida može dovesti do klinički značajne supresije funkcije nadbubrežnih žlijezda. Ukoliko postoji potreba za primjenom viših doza od preporučenih, u tom slučaju potrebno je razmotriti dodatnu primjenu sistemskih kortikosteroida u toku perioda stresa ili u toku elektivnih hirurških zahvata (Vidjeti dio 5.1).

Potpuna korist od upotrebe flutikazon propionat vodenog spreja za nos se može postići tek nakon primjene terapije u trajanju od nekoliko dana.

Ritonavir može u značajnoj mjeri povećati koncentraciju flutikazon propionata u plazmi. Stoga, potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu, osim ukoliko potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik od sistemskih neželjenih dejstva kortikosteroida. Takođe, postoji povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava ukoliko se flutikazon propionat primjenjuje sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A (videti dio 4.5)

Poremećaj vida

Tokom sistemske i topikalne primjene kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako pacijent ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba se razmotriti potrebu upućivanja oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili

rijetke bolesti kao što je centralna serozna koriretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida.

Flixonase sprej za nos, suspenzija sadrži benzalkonijum hlorid koji može uzrokovati bronhospazam.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pod normalnim okolnostima, nakon inhalirane doze, postižu se niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi koncentracija uslijed znatnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru te visokog sistemskog klirensa posredovanog citohromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Iz navedenog razloga, mala je vjerovatnoća pojave klinički značajnih interakcija lijekova i flutikazon propionata.

U okviru kliničkog ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, ispitivana je interakcija flutikazon propionata primjenjenog nazalnim putem i ritonavira (veoma jak inhibitor CYP 3A4) u dozi od 100 mg dva puta dnevno; nakon navedene primjene došlo je do povećanja plazmatskih koncentracija flutikazon propionata nekoliko stotina puta što je za posljedicu imalo značajno smanjenje serumskih koncentracija kortizola. Navedeni su slučajevi pojave Cushing-ovog sindroma i supresije funkcije nadbubrežnih žlezda. Potrebno je izbjegavati primjenu navedene kombinacije, osim u slučajevima kada koristi od navedene terapije prevazilaze povećani rizik od sistemskih neželjenih dejstava glukokortikoida.

U okviru malog kliničkog ispitivanja na zdravim dobrovoljcima kojima je primjenjena terapija flutikazon propionata inhalacionim putem, primjena neznatno slabijeg inhibitora CYP3A, ketokonazola, povećala je izloženost flutikazon propionatu za 150% nakon jednokratne inhalacije. Navedena primjena imala je za posljedicu veće smanjenje plazmatskih koncentracija kortizola u poređenju sa primjenom monoterapije flutikazon propionata. Takođe, prilikom istovremene primjene sa drugim, jačim inhibitorima CYP3A, kao što je itrakonazol, može se očekivati povećanje sistemske izloženosti flutikazon propionatu i rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Preporučuje se oprez i ukoliko je moguće potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu navedenih lijekova u terapiji.

Prilikom istovremene primjene sa drugim potentnim CYP3A inhibitorima, uključujući proizvode koji sadrže cobicistat, očekuje se povećanje rizika od pojave sistemskih neželjenih dejstava. Drugi inhibitori CYP3A4 uzrokuju zanemarljive (eritromicin) i manje (ketokonazol) poraste u sistemske izloženosti flutikazon propionatu bez uočljivog smanjenja koncentracije serumskog kortizola. Kombinacije treba izbjegavati, osim ukoliko korist za pacijenta nadmašuje potencijalno povećanje rizika od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida, kada kod pacijenata treba pratiti pojavu sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

4.6. Fertilitet, trudnoća i dojenje

Ne postoje odgovarajući podaci u pogledu bezbjednosti primjene lijeka kod žena u drugom stanju. Primjena kortikosteroida kod skotnih životinja može prouzrokovati abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca i intrauterino sprečavanje rasta. Prema tome, može postojati veoma mali rizik od pojave takvih efekata i na razvoj fetusa kod ljudi. Ipak, potrebno je napomenuti da se navedene promjene u razvoju fetusa životinja javljaju nakon relativno visoke sistemske izloženosti; direktna intranazalna primjena obezbjeđuje minimalnu sistemske izloženosti.

Kao i prilikom primjene drugih lijekova, primjena lijeka Flixonase u toku trudnoće zahtjeva procjenu moguće koristi primjena lijeka u odnosu na moguće rizike.

Izlučivanje flutikazon propionata u majčino mlijeko kod ljudi nije ispitivano. Subkutana primjena flutikazon propionata kod ženki laboratorijskih pacova u periodu laktacije dovela je do pojave mjerljivih plazmatskih koncentracija flutikazon propionata, kao i izlučivanje u mlijeko. Međutim, nakon intranazalne primjene kod primata, nije detektovano prisustvo lijeka u plazmi, pa prema tome malo je vjerovatno da lijek bude detektovan u mlijeku. Ukoliko se lijek Flixonase primjenjuje kod majki u periodu laktacije, terapijska korist primjene lijeka mora biti procjenjena u odnosu na moguće rizike po majku i bebu.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije poznato.

4.8. Nuspojave

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10,000$) uključujući i izolirane slučajeve i nepoznate slučajeve (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Vrlo česti, česti te manje česti neželjeni efekti su dobiveni iz kliničkih studija. Rijetka i veoma rijetka neželjena dejstva su dobijena na osnovu spontanijh podataka. Pri utvrđivanju učestalosti neželjenih dejstava, učestalost kod primjene placeba nije uzimana u obzir.

Klasifikacija po sistemima organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji imunog sistema	Reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	kožne reakcije preosjetljivosti	Veoma rijetko
	angioedem (uglavnom lica i orofaringealni edem)	Veoma rijetko
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	Veoma rijetko
	anafilaktičke reakcije	Veoma rijetko
Poremećaji nervnog sistema	glavobolje, neprijatan ukus, neprijatan miris	Često
Poremećaji vida	glaukom, povišen očni pritisak, katarakta	Veoma rijetko
	Navedena neželjena dejstva dobijena su na osnovu spontanijh podataka nakon produžene primjene terapije	
	Zamagljen vid (vidjeti dio 4.4)	Nije poznato
Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	epistaksa	Veoma često
	suhoća nosa, iritacija nosa, suvoća grla, iritacija grla	Često
	perforacija septuma nosa	Veoma rijetko
	Nazalni ulceri	Nije poznato

Kao i prilikom primjene drugih nazalnih sprejeva, navedena je pojava neprijatnog ukusa i mirisa, kao i glavobolja.

Kao i prilikom primjene drugih nazalnih sprejeva, navedena je pojava suvoće i iritacije nosa i grla, kao i epistaksa. Takođe, navedena je pojava perforacije nazalne pregrade nakon primjene intranazalnih kortikosteroida.

Mogu se javiti sistemska dejstva nekih intranazalnih kortikosteroida, naročito ukoliko se propisuju u većim dozama u toku dužeg vremenskog perioda.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može

dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nema podataka o hroničnom ili akutnom predoziranju pacijenata sa Flixonase sprejom za nos. Kod zdravih dobrovoljaca intranazalna aplikacija od 2 mg flutikazon propionat dva puta na dan u periodu od 7 dana nije imala uticaja na funkcionisanje hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne (HPA) osovine.

Inhalacija ili oralna administracija visokih doza kortikosteroida tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do supresije funkcije HPA osovine.

Terapija

Primjena viših doza od preporučenih, u toku dužeg vremenskog perioda može dovesti do supresije adrenalne funkcije.

U tih pacijenata liječenje flutikazon propionatom treba biti nastavljeno u dozi dovoljnoj za postizanje kontrole simptoma bolesti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi
ATC: R01AD08

Primjena flutikazon propionata intranazalnim putem dovodi do neznatne supresije, odnosno ne dovodi do supresije funkcionisanja hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne osovine.

Nakon primjene flutikazon propionata intranazalnim putem u dozi od 200 mikrograma/dnevno, nije bilo značajnih promjena AUC serumskog kortizola tokom 24 časa u poređenju sa primjenom placeba (odnos 1.01, 90%CI 0.9-1.14).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo-kontrolisanom, ispitivanju rasta u trajanju od godinu dana sa paralelnim grupama djece u periodu prije puberteta, tj. od 3. do 9. godine života (56 pacijenata je primalo terapiju flutikazon propionata inhalacionim putem i 52 pacijenta su primali placebo) nije zabilježena statistički značajna razlika u brzini rasta kod pacijenata kojima je primjenjen flutikazon propionat intranazalnim putem (200 mikrograma dnevno nazalnog spreja) u odnosu na placebo. Procjenjena brzina rasta nakon jednogodišnje primjene terapije bila je 6.20 cm/godina (SE=0.23) u grupi kojoj je primjenjen placebo i 5.99 cm/godina (SE=0.23) u grupi kojoj je primjenjen flutikazon propionat; glavna razlika između primjenjenih jednogodišnjih terapija bila je brzina rasta od 0.20 cm/godina (SE=0.28, 95%, CI= -0.35, 0.76). Nisu zabilježene klinički značajne promjene u funkcionisanju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne osovine, kao ni promjene mineralne gustine kostiju procjenjene na osnovu 12-časovnog izlučivanja kortizola urinarnim putem i "dual-energy x ray" absorptimetrijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intranazalne primjene flutikazon propionata (200 mikrograma na dan), ravnotežna (steady-state) maksimalna koncentracija u plazmi se nije mogla izmjeriti kod većine pacijenata (<0,01 ng/ml). Najviša zabilježena C_{max} je bila 0,017 ng/ml. Direktna apsorpcija u nosu je zanemarljiva zahvaljujući slaboj rastvorljivosti u vodi, tako da se najveći dio doze proguta. Nakon oralne primjene, sistemska ekspozicija je <1% usljed male apsorpcije i pre-sistenskog metabolizma. Prema tome, ukupna sistemska apsorpcija, proistekla nakon nazalne i oralne apsorpcije progutane doze je zanemarljiva.

Distribucija

Flutikazon propionat ima veliki volumen distribucije pri ravnotežnoj koncentraciji (oko 318 L). Vezivanje za plazmatske proteine je umjereno visoko (91%).

Metabolizam

Flutikazon propionat se brzo eliminiše iz sistemske cirkulacije, uglavnom putem hepatičkog metabolizma do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline, putem citohroma P450 enzima CYP3A4. Progutani flutikazon propionat se takođe metaboliše ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaska kroz jetru. Posebna pažnja se treba obratiti ukoliko se istovremeno koristi snažan CYP3A4 inhibitor, kao što je ketokonazol i ritonavir, jer postoji mogućnost za povećanu sistemska izloženost flutikazon propionata.

Eliminacija

Stepen eliminacije i.v. primjenjenog flutikazon propionata je linearan u rasponu doza od 250 do 1000 mikrograma i za njega je karakterističan visok plazmatski klirens (CL=1.1 l/min).

Vrh plazmatske koncentracije se smanjuje za otprilike 98% u roku od 3-4 sata, a niske plazmatske koncentracije su bile povezane sa poluživotom eliminacije od 7,8 h. Renalni klirens flutikazon propionata je zanemarljiv (<0,2%) i manje od 5% kao metabolit karboksilne kiseline. Osnovni put eliminacije je izlučivanje flutikazon propionata i njegovih metabolita putem žuči.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje predklinički podaci od značaja za ljekare koji propisuju Flixonase, a koji već nisu uključeni u druge dijelove ovog Sažetka karakteristika lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

dekstroza (bezvodna)
mikrokristalna celuloza
natrijum- karboksimetil celuloza
feniletil alkohol
benzalkonium hlorid
polisorbat 80
razblažena hidrohlorična kiselina,
prečišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo

6.3. Rok trajanja

3 godine

Lijek ne upotrebljavati nakon isteka roka trajanja otisnutog na kutiji.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, ne smrzavati.
Lijek čuvati van dohvata djece!

6.5. Sadržaj pakovanja

Boca od tamnog stakla opremljena pumpicom za oslobađanje i raspršivanje. Boca sa pumpom za doziranje sadrži 120 doza spreja.

6.6. Posebne mjere za rukovanje i odlaganje

Promućkati prije upotrebe

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 YK11

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet):

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH:

Evropa Lijek Pharma d.o.o., Vlakovo 252, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

04-07.3-2-11593/21 od 26.04.2023. godine

Datum revizije sažetka:

26.04.2023. godine