

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flonase 50 micrograme/doză spray nazal, suspensie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suspensie apoasă cu propionat de fluticazonă 0,5 mg (500 micrograme)/ml.

Fiecare pulverizare eliberează 100 mg suspensie care conține propionat de fluticazonă 50 micrograme în doza administrată.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,02 mg clorură de benzalconiu într-o singură doză de suspensie pulverizată (o pulverizare) ceea ce este echivalent cu 0,2 mg clorură de benzalconiu pentru fiecare 1 ml de suspensie apoasă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie.

Suspensie apoasă opacă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Flonase este indicat pentru utilizarea de către adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Acest medicament este destinat pentru tratamentul simptomatic al rinitei alergice cauzate de febra fânului sau de alți alergeni prezenți în aer (cum ar fi acarieni, spori de mucegai sau scuame de animal).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Doza recomandată este de două pulverizări în fiecare nară o dată pe zi (200 micrograme propionat de fluticazonă), preferabil dimineața. În cazurile în care simptomatologia este severă, ar putea fi necesare două pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi, însă utilizarea se va face pe termen scurt. După obținerea controlului simptomelor, se poate utiliza o doză de întreținere constând într-o pulverizare în fiecare nară, o dată pe zi. Dacă simptomele reapar, doza poate fi crescută în funcție de severitatea acestora. Se va utiliza doza minimă cu care se menține controlul eficient al simptomelor.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească patru pulverizări în fiecare nară.

Este posibil ca la unii pacienți să nu se obțină încă din primele zile beneficiul complet al tratamentului, de aceea la pacienții cu antecedente de rinită alergică sezonieră ar putea fi necesară inițierea tratamentului cu câteva zile înainte de debutul așteptat al sezonului de expunere la polen pentru a ajuta la prevenirea instalării simptomatologiei. Pentru obținerea beneficiului terapeutic complet, se recomandă utilizarea regulată. Tratamentul nu trebuie să depășească perioada de expunere la alergen.

La unele persoane, obținerea nivelului maxim al beneficiului poate necesita utilizarea continuă timp de 3-4 zile.

Vârșnici: Se va utiliza doza normală recomandată la adult.

Copii și adolescenți

Spray-ul nazal nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date privind utilizarea.

Mod de administrare

Se va administra numai intranasal. Nu se va administra la nivelul ochilor sau al cavității bucale.

Se va agita ușor înainte de utilizare.

Înainte de prima utilizare a unui flacon nou sau dacă flaconul deja deschis nu a fost utilizat în ultimul timp, sunt necesare câteva pulverizări până la observarea unei formațiuni de vapori în vederea pregătirii flaconului pentru utilizare.

Pentru a utiliza spray-ul, se introduce aplicatorul nazal într-o nară acoperind-o cu degetul pe cealaltă, având grijă ca aplicatorul să nu fie îndreptat spre septul nazal. Se pulverizează într-o nară în timpul inspirului și apoi se expiră pe gură.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul în care după 7 zile nu se observă o ameliorare, tratamentul trebuie întrerupt sau se solicită consult medical.

Recomandarea medicală este necesară de asemenea în cazul în care simptomatologia s-a ameliorat, dar nu este suficient controlată.

Acest medicament nu trebuie utilizat continuu pentru o perioadă de peste 3 luni decât la recomandarea unui medic.

Pacientul se va adresa unui medic înainte de utilizarea acestui medicament în următoarele situații:

- utilizarea concomitentă a altor medicamente care conțin corticosteroizi, cum ar fi comprimate, creme, unguente, medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, spray-uri nazale similare sau picături oculare/nazale.
- o infecție a căilor nazale sau sinusurilor.
- leziuni sau intervenții chirurgicale la nivelul nasului de dată recentă sau probleme de tipul ulcerărilor nazale.

Tratamentul cu doze mai mari decât cele recomandate de corticosteroizi la nivel nazal poate determina supresie semnificativă din punct de vedere clinic a funcției suprarenale. În cazul în care există dovezi că se utilizează doze mai mari decât cele recomandate, se va avea în vedere administrarea corticoterapiei sistemice suplimentare pe durata perioadelor de stres sau dacă se efectuează intervenții chirurgicale electiv.

Pot surveni interacțiuni semnificative între propionatul de fluticazonă și inhibitorii puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450, cum ar fi ketoconazol, și inhibitorii de protează, cum ar fi ritonavir și cobicistat. Aceasta poate duce la creșterea expunerii sistemice la propionat de fluticazonă (vezi pct. 4.5).

Pot apărea efecte sistemice ale utilizării intranazale a corticosteroizilor, mai ales în cazul administrării unor doze mari pe durate prelungite de timp. Comparativ cu utilizarea orală a corticoterapiei, probabilitatea de apariție a acestor efecte este mult mai mică și poate varia în funcție de fiecare pacient în parte și între medicamente diferite care conțin corticosteroizi. Efectele sistemice potențiale pot include sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a funcției suprarenale, retardul creșterii la copii și adolescenți și, mai rar, scăderea densității minerale osoase, efecte asupra metabolismului glucozei și o serie de efecte psihologice și comportamentale inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți).

La administrarea sistemică sau topică de corticosteroizi pot fi raportate tulburări de vedere. Dacă un pacient prezintă simptome cum sunt vederea neclară sau alte tulburări de vedere, acesta trebuie să se adreseze unui medic oftamolog pentru evaluarea posibilelor cauze, care pot include cataracta, glaucomul sau afecțiuni rare cum este corioretinopatia centrală severă care a fost raportată după administrarea sistemică sau topică de corticosteroizi.

Clorura de benzalconiu poate provoca iritație sau inflamație la nivel intranasal, mai ales în cazul utilizării pe termen lung. (vezi pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În circumstanțe normale, după administrarea intranasală se ating concentrații plasmatice mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării de prim pasaj extensive și eliminării sistemice marcate pe calea izoenzimei 3A4 a citocromului P450 la nivel intestinal și hepatic. Prin urmare, apariția interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic mediate de către propionatul de fluticazonă este improbabilă.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP3A, inclusiv medicamentele care conțin cobicistat, să crească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut al reacțiilor adverse sistemice la corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse sistemice la corticosteroizi.

Într-un studiu de evaluare a interacțiunilor efectuat la voluntari sănătoși privind utilizarea intranasală de propionat de fluticazonă, ritonavir (un inhibitor foarte puternic al izoenzimei 3A4 a citocromului P450) administrat în doză de 100 mg de două ori pe zi, a dus la creșterea de câteva sute de ori a concentrațiilor plasmatice de propionat de fluticazonă, determinând scăderea marcată a nivelurilor serice de cortizol. S-au raportat cazuri de sindrom Cushing și de supresie a funcției suprarenale. Combinația trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește profilul crescut de risc de apariție a reacțiilor adverse asociate utilizării sistemice a glucocorticoizilor.

Alți inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 determină creșteri neglijabile (eritromicina) și minore (ketoconazol) ale expunerii sistemice la propionat de fluticazonă în absența scăderilor importante ale nivelurilor serice de cortizol. Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor izoenzimei 3A4 a citocromului P450, mai ales în cazul utilizării pe termen lung și a inhibitorilor puternici, deoarece există potențialul de creștere a expunerii sistemice la propionat de fluticazonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind siguranța utilizării propionatului de fluticazonă în timpul sarcinii la om nu sunt adecvate. Administrarea corticoterapiei la animale gestante poate provoca anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis și restricționarea creșterii intrauterine. Prin urmare, poate exista un risc foarte redus de apariție a unor astfel de efecte fetale la om. Trebuie să se remarce însă că aceste anomalii fetale apar la animale după niveluri relativ crescute ale expunerii sistemice; utilizarea intranasală directă asigură expunere sistemică minimă (vezi pct. 5.3).

Ca în cazul altor medicamente, utilizarea acestuia în timpul sarcinii la om impune evaluarea profilului risc/beneficiu. Prin urmare, este necesar să se discute cu medicul înainte de utilizarea în timpul sarcinii.

Alăptarea

Excreția propionatului de fluticazonă în laptele uman nu a fost investigată. Administrarea subcutanată de propionat de fluticazonă la modele experimentale de femele de șobolan în perioada de lactație au determinat concentrații plasmatică măsurabile și evidențierea excreției propionatului de fluticazonă în secreția lactată. Cu toate acestea, după administrarea intranasală la primate, nu s-a evidențiat prezența medicamentului în plasmă și, prin urmare, depistarea acestuia în laptele matern este improbabilă.

În situațiile în care acest medicament este utilizat la femei care alăptează trebuie să se evalueze profilul risc/beneficiu pentru mamă și sugar. De aceea, este necesar să se discute cu medicul înainte de utilizarea la femei care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele fluticazonei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Epistaxisul este reacția adversă apărută cel mai frecvent după administrare; cu toate acestea, majoritatea cazurilor nu sunt severe și auto-limitante. Cele mai grave reacții adverse sunt anafilaxie/reacții anafilactice, bronhospasm și perforație a septului nazal.

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($> 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($> 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv cazuri raportate izolat. Reacțiile foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost în general determinate pe baza datelor provenite din studiile clinice. Reacțiile rare și foarte rare au fost în general determinate pe baza raportărilor spontane. În momentul alocării categoriilor de frecvență a reacțiilor, nu au fost luate în considerare ratele de fond apărute în grupurile placebo.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, anafilaxie/reacții anafilactice, bronhospasm, erupție cutanată tranzitorie, edem facial sau lingual	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie, cacosmie	Frecvente

Tulburări oculare	Glaucom, creșterea presiunii intraoculare, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețoșată	Frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Foarte frecvente
	Uscăciune nazală, iritație nazală, senzație de uscăciune a gâtului, iritație a gâtului	Frecvente
	Perforație a septului nazal	Foarte rare
	Ulcere nazale	Frecvență necunoscută

Pot apărea efecte sistemice ale utilizării intranazale a corticosteroizilor, mai ales în cazul utilizării unor doze mari pe durate lungi de timp.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate pe durata unor perioade lungi de timp poate duce la supresia temporară a funcției suprarenale.

Nu există date disponibile privind efectele supradozajului acut sau cronic cu acest medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru utilizare nazală, corticosteroizi, codul ATC: R01AD08

Mecanism de acțiune

Propionatul de fluticazonă este un glucocorticosteroid cu activitate anti-inflamatorie puternică datorită acțiunii pe calea receptorului pentru glucocorticoizi.

Efecte farmacodinamice

După administrarea intranazală a propionatului de fluticazonă (200 micrograme/zi), nu s-au identificat modificări semnificative ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pe durata a 24 de ore corespunzătoare nivelurilor serice de cortizol comparativ cu placebo (raport 1,01, interval de încredere [Î] 90%, 0,9-1,14).

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate mai multe studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate pentru a evalua utilizarea spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă (200 micrograme o dată pe zi) la pacienți adulți cu rinită alergică sezonieră sau perenă, iar două studii au evaluat disconfortul și senzația de presiune la nivelul sinusurilor asociate congestiei nazale induse de rinita alergică la pacienți cu vârsta ≥ 12 ani.

Comparativ cu placebo, spray-ul nazal cu propionat de fluticazonă a dus la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei nazale (care a inclus rinoree, congestie nazală, strănut și prurit nazal) și oculare (prurit ocular, hiperlacrimație și eritem) ($p < 0,05$). Eficacitatea a fost menținută pe toată durata intervalului de dozare de 24 de ore. S-a obținut o scădere semnificativă a scorurilor corespunzătoare durerii și presiunii la nivelul sinusurilor comparativ cu placebo în timpul celei de-a doua săptămâni de tratament în ambele studii și în timpul primei săptămâni de tratament în unul dintre studii ($p < 0,05$).

O analiză post-hoc a 22 studii clinice efectuate cu spray-ul nazal cu propionat de fluticazonă a demonstrat că debutul efectului terapeutic se produce în interval de 12 ore și chiar în interval de 2 - 4 ore la unii pacienți, după prima utilizare a spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă.

Prevenirea debutului simptomatologiei rinitei alergice sezoniere a fost evaluată în două studii privind spray-ul nazal cu propionat de fluticazonă (200 micrograme o dată pe zi) efectuate la pacienți cu vârstă ≥ 12 ani. Spray-ul nazal cu propionat de fluticazonă a fost comparat cu spray-ul nazal cu soluție apoasă de cromoglicat disodic 2% (studiul 1) sau cu utilizarea combinată de spray nazal cu propionat de fluticazonă și cetirizină orală (10 mg pe zi) (studiul 2). Ambele au fost studii cu design dublu-orb și grupuri paralele. Pacienții tratați cu propionat de fluticazonă au avut un număr semnificativ mai mare de zile în care simptomele au fost absente (fără strănut, rinoree, congestie nazală și prurit) comparativ cu cei care au primit tratament cu cromoglicat disodic ($p < 0,01$). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei oculare între cele două grupuri de tratament. Nu s-au observat diferențe semnificative între utilizarea concomitentă a spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă și a cetirizinei orale comparativ cu utilizarea numai a spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intranasală a propionatului de fluticazonă (200 micrograme/zi), concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru nu au putut fi determinate la majoritatea subiecților ($< 0,01$ ng/ml). Cea mai mare valoare observată a C_{max} a fost de 0,017 ng/ml. Absorbția directă la nivel nazal este neglijabilă datorită nivelului scăzut de solubilitate în apă, cea mai mare parte a dozei ajungând în cele din urmă să fie înghițită. În cazul administrării orale, nivelul de expunere sistemică este $< 1\%$ datorită nivelului scăzut de absorbție și metabolizării la nivel pre-sistemic. Absorbția sistemică totală în urma absorbției la nivel nazal și oral a dozei înghițite este prin urmare neglijabilă.

Distribuție

Propionatul de fluticazonă are un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 318 l). Nivelul de legare de proteinele plasmatice este oarecum înalt (91%).

Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este eliminat rapid din circulația sistemică, în principal prin metabolizare hepatică care duce la formarea unui metabolit inactiv de tip acid carboxilic, de către izoenzima CYP3A4 a citocromului P450. Cantitatea înghițită de propionat de fluticazonă este de asemenea metabolizată în măsură semnificativă pe calea metabolizării de prim pasaj. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 cum ar fi ketoconazol și ritonavir deoarece există potențialul de creștere a expunerii sistemice la propionat de fluticazonă.

Eliminare

Rata de eliminare a dozelor de propionat de fluticazonă administrate intravenos este lineară pentru intervalul posologic cuprins între 250-1000 micrograme și caracterizată de un clearance plasmatic înalt ($Cl = 1,1$ l/minut). Concentrațiile plasmatice maxime sunt reduse cu aproximativ 98% în interval de 3-4 ore și numai concentrațiile plasmatice mici au fost asociate cu timpul de înjumătățire terminală de 7,8 ore. Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil ($< 0,2\%$) și în cazul metabolitului de tip acid carboxilic se situează $< 5\%$.

Calea principală de eliminare este excreția biliară a propionatului de fluticazonă și a metaboliților săi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale privind toxicitatea, inclusiv studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării, au evidențiat efecte de clasă caracteristice pentru un corticosteroid cu acțiune puternică și numai la doze cu mult mai mari decât cele propuse pentru utilizarea în scop terapeutic. Nu s-au identificat niciun fel de efecte noi în studiile privind toxicitatea după doze repetate. Propionatul de fluticazonă nu se asociază cu activitate mutagenă *in vitro* și *in vivo* și nu a demonstrat potențial carcinogen la rozătoare. La modelele animale nu are efect iritant sau de sensibilizare.

Datele disponibile privind experiența la animale provenite din contextul non-clinic indică faptul că la doze mai mari decât doza clinică terapeutică, administrarea intranasală repetată a clorurii de benalconiu poate induce metaplazie epidermoidă, poate reduce numărul de cili și de celule caliciforme și scade secreția de mucus, în principal în zonele mucoasei nazale unde s-au înregistrat cele mai mari valori ale concentrației substanței utilizate local. În plus, datele clinice cumulate indică faptul că inhalarea pe termen scurt a clorurii de benalconiu poate determina bronhoconstricție la pacienții cu astm bronșic și bronhoconstricție paradoxală în condițiile utilizării repetate de către pacienți cu astm bronșic sever. Cu toate acestea, efectele adverse asupra cililor și mucoasei de la nivel nazal nu au fost demonstrate în studiile clinice raportate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză anhidră
Celuloză microcristalină
Carmeloză sodică
Alcool feniletic
Clorură de benalconiu
Polisorbat 80
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani pentru flaconul cu 60 pulverizări dozate
3 ani pentru flaconul cu 120 pulverizări dozate

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de culoare brună prevăzut cu pompă dozatoare alcătuită din componente din material plastic, cauciuc și metal, aplicator nazal din polipropilenă și capac din polipropilenă pentru protecție împotriva prafului.

Fiecare flacon conține 60 pulverizări dozate, cu un conținut total de minimum 7,0 g sau 120 pulverizări dozate, cu un conținut total de minimum 14,0 g.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare S.R.L.
Str. Costache Negri, Nr. 1-5
Opera Center One, Etaj 6 (Zona 2), Sector 5, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15282/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației- Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024