REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flonase 50 micrograme/doză spray nazal, suspensie

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Suspensie apoasă cu propionat de fluticazonă 0,5 mg (500 micrograme)/ml.
Fiecare pulverizare eliberează 100 mg suspensie care conţine propionat de fluticazonă 50 micrograme în doza administrată.

Excipient(ţi) 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 excipienţilor, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie.

Suspensie apoasă opacă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Flonase este indicat pentru utilizarea de către adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste:
Doza recomandată este de două pulverizări în fiecare nară o dată pe zi (200 micrograme propionat de fluticazonă), preferabil dimineaţa. 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 obţinerea controlului simptomelor, se poate utiliza o doză de întreţinere constând într-o pulverizare în fiecare nară, o dată pe zi. Dacă simptomele reapar, doza poate fi crescută în funcţie de severitatea acestora. Se va utiliza doza minimă cu care se menţine controlul eficient al simptomelor.

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

Este posibil ca la unii pacienţi să nu se obţină încă din primele zile beneficiul complet al tratamentului, de aceea la pacienţii cu antecedente de rinită alergică sezonieră ar putea fi necesară iniţierea tratamentului cu câteva zile înainte de debutul aşteptat al sezonului de expunere la polen pentru a ajuta la prevenirea instalării simptomatologiei. Pentru obţinerea beneficiului terapeutic complet, se recomandă utilizarea regulată. Tratamentul nu trebuie să depăşească perioada de expunere la alergen.

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

Vârstnici: Se va utiliza doza normală recomandată la adult.

Copii şi adolescenţi

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

Mod de administrare

Se va administra numai intranazal. Nu se va administra la nivelul ochilor sau al cavităţii bucale.

Se va agita uşor 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 formaţiuni 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 şi apoi se expiră pe gură.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii 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 situaţii:
- utilizarea concomitentă a altor medicamente care conţin corticosteroizi, cum ar fi comprimate, creme, unguente, medicamente pentru tratamentul astmului bronşic, spray-uri nazale similare sau picături oculare/nazale.
- o infecţie a căilor nazale sau sinusurilor.
- leziuni sau intervenţii chirurgicale la nivelul nasului de dată recentă sau probleme de tipul ulceraţiilor nazale.

Tratamentul cu doze mai mari decât cele recomandate de corticosteroizi la nivel nazal poate determina supresie semnificativă din punct de vedere clinic a funcţiei 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 intervenţii chirurgicale elective.

Pot surveni interacţiuni semnificative între propionatul de fluticazonă şi inhibitorii puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450, cum ar fi ketoconazol, şi inhibitorii de protează, cum ar fi ritonavir şi cobicistat. Aceasta poate duce la creşterea 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 apariţie a acestor efecte este mult mai mică şi poate varia în funcţie de fiecare pacient în parte şi între medicamente diferite care conţin corticosteroizi. Efectele sistemice potenţiale pot include sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a funcţiei suprarenale, retardul creşterii la copii şi adolescenţi şi, mai rar, scăderea densităţii minerale osoase, efecte asupra metabolismului glucozei şi o serie de efecte psihologice şi comportamentale inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenţi).

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 afecţiuni rare cum este corioretinopatia centrală severă care a fost raportată după administrarea sistemică sau topică de corticosteroizi.

Clorura de benzalconiu poate provoca iritaţie sau inflamaţie la nivel intranazal, mai ales în cazul utilizării pe termen lung. (vezi pct. 5.3).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

În circumstanţe normale, după administrarea intranazală se ating concentraţii plasmatice mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării de prim pasaj extensive şi eliminării sistemice marcate pe calea izoenzimei 3A4 a citocromului P450 la nivel intestinal şi hepatic. Prin urmare, apariţia interacţiunilor semnificative din punct de vedere clinic mediate de către propionatul de fluticazonă este improbabilă.

Este de aşteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP3A, inclusiv medicamentele care conţin cobicistat, să crească riscul de reacţii adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepţia cazului în care beneficiul depăşeşte riscul crescut al reacţiilor adverse sistemice la corticosteroizi, caz în care pacienţii trebuie monitorizaţi pentru reacţiile adverse sistemice la corticosteroizi.

Într-un studiu de evaluare a interacţiunilor efectuat la voluntari sănătoşi privind utilizarea intranazală 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 creşterea de câteva sute de ori a concentraţiilor plasmatice de propionat de fluticazonă, determinând scăderea marcată a nivelurilor serice de cortizol. S-au raportat cazuri de sindrom Cushing şi de supresie a funcţiei suprarenale. Combinaţia trebuie evitată cu excepţia cazurilor în care beneficiul depăşeşte profilul crescut de risc de apariţie a reacţiilor adverse asociate utilizării sistemice a glucocorticoizilor.

Alţi inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 determină creşteri neglijabile (eritromicina) şi minore (ketoconazol) ale expunerii sistemice la propionat de fluticazonă în absenţa scăderilor importante ale nivelurilor serice de cortizol. Se recomandă precauţie în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor izoenzimei 3A4 a citocromului P450, mai ales în cazul utilizării pe termen lung şi a inhibitorilor puternici, deoarece există potenţialul de creştere a expunerii sistemice la propionat de fluticazonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

<u>Sarcina</u>

Datele privind siguranţa 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 şi restricţionarea creşterii intrauterine. Prin urmare, poate exista un risc foarte redus de apariţie 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 intranazală 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

Excreţia propionatului de fluticazonă în laptele uman nu a fost investigată. Administrarea subcutanată de propionat de fluticazonă la modele experimentale de femele de şobolan în perioada de lactaţie au determinat concentraţii plasmatice măsurabile şi evidenţierea excreţiei propionatului de fluticazonă în secreţia lactată. Cu toate acestea, după administrarea intranazală la primate, nu s-a evidenţiat prezenţa medicamentului în plasmă şi, prin urmare, depistarea acestuia în laptele matern este improbabilă.

În situaţiile în care acest medicament este utilizat la femei care alăptează trebuie să se evalueze profilul risc/beneficiu pentru mamă şi 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 fertilităţii la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Epistaxisul este reacţia adversă apărută cel mai frecvent după administrare; cu toate acestea, majoritatea cazurilor nu sunt severe şi auto-limitante. Cele mai grave reacţii adverse sunt anafilaxie/reacţii anafilactice, bronhospasm şi perforaţie a septului nazal.
Reacţiile adverse sunt enumerate în continuare pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de categoria de frecvenţă. Categoriile de frecvenţă sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (>1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (>1/1000 şi <1/100), rare (>1/10000 şi <1/1000) şi foarte rare (<1/10000), inclusiv cazuri raportate izolat. Reacţiile foarte frecvente, frecvente şi mai puţin frecvente au fost în general determinate pe baza datelor provenite din studiile clinice. Reacţiile rare şi foarte rare au fost în general determinate pe baza raportărilor spontane. În momentul alocării categoriilor de frecvenţă a reacţiilor, nu au fost luate în considerare ratele de fond apărute în grupurile placebo.

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Frecvenţă**
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţii de hipersensibilitate, anafilaxie/reacţii anafilactice, bronhospasm, erupţie cutanată tranzitorie, edem facial sau lingual	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie, cacosmie	Frecvente

Tulburări oculare	Glaucom, creşterea presiunii intraoculare, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețosată	Frecvenţă necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Epistaxis	Foarte frecvente
	Uscăciune nazală, iritaţie nazală, senzaţie de uscăciune a gâtului, iritaţie a gâtului	Frecvente
	Perforaţie a septului nazal	Foarte rare
	Ulcere nazale	Frecvenţă necunoscută

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 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 funcţiei suprarenale.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

Propionatul de fluticazonă este un glucocorticosteroid cu activitate anti-inflamatorie puternică datorită acţiunii 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 concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) pe durata a 24 de ore corespunzătoare nivelurilor serice de cortizol comparativ cu placebo (raport 1,01, interval de încredere [IÎ] 90%, 0,9-1,14).

Eficacitate şi siguranţă 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 pacienţi adulţi cu rinită alergică sezonieră sau perenă, iar două studii au evaluat disconfortul şi senzaţia de presiune la nivelul sinusurilor asociate congestiei nazale induse de rinita alergică la pacienţi 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 şi prurit nazal) şi oculare (prurit ocular, hiperlacrimaţie şi eritem) ($p<0,05$). Eficacitatea a fost menţinută pe toată durata intervalului de dozare de 24 de ore. S-a obţinut o scădere semnificativă a scorurilor corespunzătoare durerii şi presiunii la nivelul sinusurilor comparativ cu placebo în timpul celei de-a doua săptămâni de tratament în ambele studii şi 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 şi chiar în interval de 2 - 4 ore la unii pacienţi, 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 pacienţi cu vârsta ≥ 12 ani. Spray-ul nazal cu propionat de fluticazonă a fost comparat cu spray-ul nazal cu soluţie apoasă de cromoglicat disodic 2% (studiul 1) sau cu utilizarea combinată de spray nazal cu propionat de fluticazonă şi cetirizină orală (10 mg pe zi) (studiul 2). Ambele au fost studii cu design dublu-orb şi grupuri paralele. Pacienţii trataţi cu propionat de fluticazonă au avut un număr semnificativ mai mare de zile în care simptomele au fost absente (fără strănut, rinoree, congestie nazală şi prurit) comparativ cu cei care au primit tratament cu cromoglicat disodic ($p<0,01$). Nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte ameliorarea simptomatologiei oculare între cele două grupuri de tratament. Nu s-au observat diferenţe semnificative între utilizarea concomitentă a spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă şi a cetirizinei orale comparativ cu utilizarea numai a spray-ului nazal cu propionat de fluticazonă.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

După administrarea intranazală a propionatului de fluticazonă (200 micrograme/zi), concentraţiile plasmatice maxime la starea de echilibru nu au putut fi determinate la majoritatea subiecţilor (<0,01 ng/ml). Cea mai mare valoare observată a C_{max} a fost de 0,017 ng/ml. Absorbţia 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 înghiţită. În cazul administrării orale, nivelul de expunere sistemică este <1% datorită nivelului scăzut de absorbţie şi metabolizării la nivel pre-sistemic. Absorbţia sistemică totală în urma absorbţiei la nivel nazal şi oral a dozei înghiţite este prin urmare neglijabilă.

Distribuţie

Propionatul de fluticazonă are un volum mare de distribuţie 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 circulaţia 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 înghiţită de propionat de fluticazonă este de asemenea metabolizată în măsură semnificativă pe calea metabolizării de prim pasaj. Se recomandă precauţie în cazul administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 cum ar fi ketoconazol şi ritonavir deoarece există potenţialul de creştere 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 şi caracterizată de un clearance plasmatic înalt (Cl=1,1 l/minut). Concentraţiile plasmatice maxime sunt reduse cu aproximativ 98% în interval de 3-4 ore şi numai concentraţiile plasmatice mici au fost asociate cu timpul de înjumătăţire terminală de 7,8 ore. Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil (<0,2%) şi în cazul metabolitului de tip acid carboxilic se situează <5%.

Calea principală de eliminare este excreţia biliară a propionatului de fluticazonă şi a metaboliţilor săi.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile la animale privind toxicitatea, inclusiv studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării, au evidenţiat efecte de clasă caracteristice pentru un corticosteroid cu acţiune puternică şi 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* şi *in vivo* şi nu a demonstrat potenţial carcinogen la rozătoare. La modelele animale nu are efect iritant sau de sensibilizare.

Datele disponibile privind experienţa la animale provenite din contextul non-clinic indică faptul că la doze mai mari decât doza clinică terapeutică, administrarea intranazală repetată a clorurii de benzalconiu poate induce metaplazie epidermoidă, poate reduce numărul de cili şi de celule caliciforme şi scădea secreţia de mucus, în principal în zonele mucoasei nazale unde s-au înregistrat cele mai mari valori ale concentraţiei substanţei utilizate local. În plus, datele clinice cumulate indică faptul că inhalarea pe termen scurt a clorurii de benzalconiu poate determina bronhoconstricţie la pacienţii cu astm bronşic şi bronhoconstricţie paradoxală în condiţiile utilizării repetate de către pacienţi cu astm bronşic sever. Cu toate acestea, efectele adverse asupra cililor şi mucoasei de la nivel nazal nu au fost demonstrate în studiile clinice raportate.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Glucoză anhidră
Celuloză microcristalină
Carmeloză sodică
Alcool feniletilic
Clorură de benzalconiu
Polisorbat 80
Apă purificată

6.2 Incompatibilităţi

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 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Haleon Romania S.R.L.
Str. Costache Negri, Nr. 1-5, Opera Center One, Etaj 6 (Zona 2), Sector 5, Bucureşti, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

15282/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizației- Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024