

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

FLIXONEL 50 mikrogramov/dávka
nosová suspenzná aerodisperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vodná suspenzia obsahujúca 0,5 mg (500 mikrogramov v ml flutikazónpropionátu).

Každý vstrek dodáva 100 mg suspenzie obsahujúcej 50 mikrogramov flutikazónpropionátu ako dodanú dávku.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá dodaná dávka (jeden vstrek) obsahuje 20 mikrogramov benzalkóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nosová suspenzná aerodisperzia.

Biela nepriehľadná vodná suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

FLIXONEL 50 mikrogramov/dávka je indikovaný dospelým vo veku od 18 rokov.

Tento liek je určený na symptomatickú liečbu alergickej rinitídy spôsobenej sennou nádchou alebo inými alergénmi prenášanými vzduchom (ako sú prachové roztoče, spóry plesní alebo zvieracie lupiny).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí vo veku od 18 rokov:

Odporúčanou dávkou sú dva vstreky do každej nosovej dierky jedenkrát denne (200 mikrogramov flutikazónpropionátu), najlepšie ráno. V prípade závažných príznakov môžu byť potrebné dva vstreky do každej nosovej dierky dvakrát denne, ale takéto použitie môže byť len krátkodobé. Keď sú príznaky pod kontrolou, môže sa používať jeden vstrek do každej nosovej dierky jedenkrát denne ako udržiavacia dávka. Ak sa príznaky vrátia, dávka sa môže náležite zvýšiť.

Vždy sa má používať najnižšia dávka, pri ktorej sa udržuje efektívna kontrola príznakov.

Maximálna denná dávka nemá prekročiť štyri vstreky do každej nosovej dierky.

U niektorých pacientov sa úplný účinok liečby nemusí dosiahnuť v priebehu niekoľkých dní po začatí liečby, a preto môže byť potrebné, aby sa liečba pacientov so sezónnou alergickou rinitídou v anamnéze začala niekoľko dní pred predpokladaným začiatkom peľovej sezóny, aby sa pomohlo predísť vzniku príznakov. Na dosiahnutie úplného liečebného účinku sa odporúča pravidelné používanie lieku. Liečba nemá trvať dlhšie ako obdobie expozície alergénom.

U niektorých ľudí môže byť na dosiahnutie maximálneho účinku potrebná neprerušovaná liečba trvajúca 3 - 4 dni.

Staršie osoby:

Používa sa zvyčajná dávka pre dospelých.

Pediatrická populácia

Nosovú aerodisperziu nemajú používať deti a dospievajúci do 18 rokov kvôli chýbajúcim skúsenostiam.

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na aplikáciu do nosa. Nemá sa aplikovať do očí ani do úst.

Pred použitím fľaškou jemne potraсте.

Skôr ako sa nová fľaška použije prvýkrát, alebo ak sa fľaška nejaký čas nepoužívala, je potrebné ju pripraviť na opätovné použitie stláčaním aplikátora, až kým sa nezačne tvoriť jemný aerosól.

Nosová aerodisperzia sa používa tak, že sa aplikátor vloží do jednej nosovej dierky, kým druhá nosová dierka sa pritlačí prstom. Treba sa pritom uistiť, že aplikátor smeruje mimo nosovej priehradky. Nosová aerodisperzia sa vstrekuje do nosovej dierky za súčasného nádychu nosom a následne je potrebné vydychnuť ústami.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak do 7 dní liečby nedôjde k zlepšeniu, je potrebné liečbu ukončiť a vyhľadať lekára.

Poradiť sa s lekárom treba aj vtedy, ak sa príznaky zlepšili, ale stále nie sú dostatočne kontrolované.

Bez odporúčania lekára sa tento liek nemá používať nepretržite dlhšie ako 3 mesiace.

Predtým, ako sa tento liek začne používať, je potrebné informovať lekára, a to v prípade:

- súbežného používania liekov s obsahom kortikosteroidov, napríklad vo forme tabliet, krémov, masť, liekov proti astme, podobných nosových aerodisperzií alebo očných/nosových instilácií;
- infekcie nosových priechodov alebo prínosových dutín;
- nedávneho zranenia nosa alebo operácie nosa či problémov s ulceráciou nosovej sliznice.

Liečba vyššími ako odporúčanými dávkami nosových kortikosteroidov môže viesť ku klinicky významnému útlmu funkcie nadobličiek. Ak sa dokáže, že sú používané vyššie ako odporúčané dávky, v období stresu a elektívneho chirurgického zákroku, má sa zväžiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Medzi flutikazónpropionátom a silnými inhibítormi cytochrómového systému P450 3A4, napr. ketokonazolom a inhibítormi proteáz, akým sú ritonavir a kobicistát, môže dochádzať

k významným interakciám. Môže to viesť k zvýšenej systémovej expozícii flutikazónpropionátu (pozri časť 4.5).

Systémové účinky nosových kortikosteroidov sa môžu objaviť hlavne pri dlhodobom používaní vysokých dávok. Pravdepodobnosť výskytu týchto účinkov je oveľa nižšia ako pri podávaní perorálnych kortikosteroidov a môžu sa odlišovať u jednotlivých pacientov a pri rôznych liekoch s obsahom kortikosteroidov. Možné systémové účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich a zriedkavejšie aj zníženie denzity kostných minerálov, ovplyvnenie metabolizmu glukózy a rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (zvlášť u detí).

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovej aj lokálnej aplikácii kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť šedý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

FLIXONEL 50 mikrogramov/dávka obsahuje benzalkóniumchlorid

Tento liek obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý môže spôsobiť podráždenie nosovej sliznice a, najmä pri dlhodobom používaní, opuch nosovej sliznice (pozri časť 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Za normálnych okolností sa po intranazálnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu kvôli rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovej klírensu sprostredkovanému cytochrómom P450 3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónpropionátom pravdepodobné.

Očakáva sa, že súbežná liečba s inhibítormi CYP3A, vrátane liekov s obsahom kobicistátu, zvyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov. Používaniu tejto kombinácie sa treba vyvarovať, ak prínos nepreváži zvýšené riziko vzniku systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade je potrebné pacientov sledovať z hľadiska systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov.

V interakčnej štúdii s intranazálnym flutikazónpropionátom vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch sa zistilo, že ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) podávaný v dávke 100 mg dvakrát denne niekoľko stonásobne zvýšil plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Hlásené boli prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Treba sa vyhnúť podávaniu tejto kombinácie, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov glukokortikosteroidov.

Ďalšie inhibítory cytochrómu P450 3A4 spôsobujú zanedbateľné (erytromycín) a mierne (ketokonazol) zvýšenia systémovej expozície flutikazónpropionátu bez výrazného zníženia koncentrácií kortizolu v sére. Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní inhibítorov cytochrómu P450 3A4, hlavne pri dlhodobom používaní a v prípade silných inhibítorov, pretože existuje možnosť zvýšenej systémovej expozície flutikazónpropionátu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné dôkazy o bezpečnosti použitia flutikazónpropionátu u gravidných žien. Podávanie kortikosteroidov gravidným zvieratám môže spôsobiť abnormality vývoja plodu vrátane rázštetu podnebia a spomalenia vnútromaternicového rastu plodu. Z tohto dôvodu môže existovať veľmi malé riziko vzniku takýchto účinkov u ľudského plodu. Treba však poznamenať, že k zmenám

vývoja plodu u zvierat dochádza po relatívne vysokej systémovej expozícii; intranazálne podanie zaisťuje len minimálnu systémovú expozíciu (pozri časť 5.3).

Tak ako iné lieky, aj tento liek sa môže používať u gravidných žien až po zvážení možných prínosov lieku oproti možným rizikám. Preto majú gravidné ženy používať tento liek len na odporúčanie lekára.

Dojčenie

Vylučovanie flutikazónpropionátu do ľudského materského mlieka sa neskúmalo. Subkutánne podanie flutikazónpropionátu laboratórnym potkanom v laktácii viedlo k merateľným plazmatickým hladinám a k preukázaniu flutikazónpropionátu v mlieku. Po intranazálnom podaní primátom sa však toto liečivo v plazme nezistilo, a preto nie je pravdepodobné, že je zistiteľné v mlieku.

Keď sa uvažuje o použití tohto lieku u dojčiacich matiek, musia sa zvážiť prínosy liečby pre matku oproti možným rizikám pre dieťa. Preto majú dojčiace ženy používať tento liek len na odporúčanie lekára.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve flutikazónu na ľudskú fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšia nežiaduca udalosť vyskytujúca sa po podaní je epistaxa; vo väčšine prípadov je však jej povaha nezávažná a prechodná. Najzávažnejšie nežiaduce udalosti sú anafylaxia / anafylaktické reakcie, bronchospazmus a perforácia nosovej priehradky.

Nežiaduce udalosti sú uvedené ďalej podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane jednotlivých hlásení.

Veľmi časté, časté a menej časté nežiaduce udalosti boli spravidla určené z údajov z klinických štúdií. Zriedkavé a veľmi zriedkavé nežiaduce udalosti boli spravidla určené zo spontánnych údajov. Pri priradovaní frekvencie k nežiaducim udalostiam sa nebrala do úvahy prirodzená (referenčná) incidencia v skupinách s placebom.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca udalosť	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti, anafylaxia / anafylaktické reakcie, bronchospazmus, kožná vyrážka, edém tváre alebo jazyka	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	blesť hlavy, nepríjemná chuť v ústach, nepríjemný pach v nose	časté
Poruchy oka	glaukóm, zvýšený vnútroočný tlak, katarakta	veľmi zriedkavé
	rozmazané videnie	nie je známe
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	veľmi časté
	sucho nosovej sliznice, podráždenie nosovej sliznice, sucho sliznice hrdla,	časté

	podráždenie sliznice hrdla	
	perforácia nosovej priehradky	veľmi zriedkavé

Systémové účinky nosových kortikosteroidov sa môžu objaviť hlavne pri dlhodobom používaní vysokých dávok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dlhodobé podávanie vyšších ako odporúčaných dávok môže viesť k dočasnému útlmu funkcie nadobličiek.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch akútneho alebo chronického predávkovania týmto liekom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nosové liečivá, kortikosteroidy.

ATC kód: R01AD08

Mechanizmus účinku

Flutikazónpropionát je glukokortikosteroid, ktorý vykazuje silný protizápalový účinok tým, že pôsobí prostredníctvom glukokortikoidového receptora.

Farmakodynamické účinky

Po intranazálnom podaní flutikazónpropionátu (200 mikrogramov/deň) sa v porovnaní s placebom nezistila žiadna významná zmena v koncentráciách kortizolu v sére meraných počas 24 hodín (AUC) (pomer 1,01; 90 % IS: 0,9 až 1,14).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnili sa viaceré randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšania skúmajúce použitie flutikazónpropionátu vo forme nosovej aerodisperzie (200 mikrogramov jedenkrát denne) u dospelých so sezónnou alergickou rinitídou (SAR) alebo s pereniálnou (celoročnou) alergickou rinitídou (PAR) a dve štúdie skúmajúce dyskomfort a tlak v oblasti prínosových dutín súvisiace s kongesciou nosovej sliznice pri alergickej rinitíde (AR) u pacientov vo veku ≥ 12 rokov. Nosová aerodisperzia flutikazónpropionátu v porovnaní s placebom významne zlepšila nosové príznaky (pozostávajúce z rinorey, kongescie nosovej sliznice, kýchania a svrbenia nosovej sliznice) a očné príznaky (pozostávajúce zo svrbenia, slzenia a začervenania očí) ($p < 0,05$). Účinnosť bola zachovaná počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Skóre bolesti a tlaku v oblasti prínosových dutín sa v porovnaní s placebom významne znížilo v priebehu 2. týždňa liečby v oboch štúdiách a v priebehu 1. týždňa liečby v jednej zo štúdií ($p < 0,05$).

Post-hoc analýzy 22 klinických štúdií s nosovou aerodisperziou flutikazónpropionátu ukázali, že k nástupu terapeutického účinku dochádza do 12 hodín a u niektorých pacientov už do 2 až 4 hodín po prvom podaní nosovej aerodisperzie flutikazónpropionátu.

Prevenca vzniku príznakov SAR sa hodnotila v dvoch štúdiách s nosovou aerodisperziou flutikazónpropionátu (200 mikrogramov jedenkrát denne) u pacientov vo veku ≥ 12 rokov. Nosová aerodisperzia flutikazónpropionátu sa porovnávala s vodnou nosovou aerodisperziou 2 % kromoglykanu sodného (štúdia 1) alebo s kombináciou nosovej aerodisperzie flutikazónpropionátu a perorálne podávaného cetirizínu (10 mg denne) (štúdia 2). Obidve štúdie boli dvojito zaslepené štúdie s paralelným usporiadaním skupín. Pacienti liečení flutikazónpropionátom mali významne viac dní bez príznakov (t.j. bez kýchania, rinorey, kongescie a svrbenia) v porovnaní s liečbou kromoglykanom sodným ($p < 0,01$). Medzi týmito dvoma liečebnými skupinami sa nezistil žiaden rozdiel v úľave od očných príznakov. Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely medzi kombináciou nosovej aerodisperzie flutikazónpropionátu plus perorálne podávaného cetirizínu a samotnou nosovou aerodisperziou flutikazónpropionátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intranazálnom podaní flutikazónpropionátu (200 mikrogramov/deň) neboli maximálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave u väčšiny osôb kvantifikovateľné ($< 0,01$ ng/ml). Najvyššia pozorovaná C_{max} bola 0,017 ng/ml. Priama absorpcia v nose je zanedbateľná z dôvodu nízkej rozpustnosti vo vode, pričom väčšina dávky býva nakoniec prehltnutá. Po perorálnom podaní je systémová expozícia < 1 % kvôli nízkej absorpcii a presystémovému metabolizmu. Celková systémová absorpcia vyplývajúca z nazálnej aj perorálnej absorpcie prehltnutej dávky je preto zanedbateľná.

Distribúcia

Flutikazónpropionát má veľký distribučný objem v rovnovážnom stave (približne 318 l). Väzba na plazmatické bielkoviny je stredne vysoká (91 %).

Biotransformácia

Flutikazónpropionát sa rýchlo vylučuje zo systémovej cirkulácie, a to predovšetkým hepatálnym metabolizmom sprostredkovaným enzýmom CYP3A4 cytochrómu P450, výsledkom ktorého je inaktívny metabolit - kyselina karboxylová. Prehltnutý flutikazónpropionát taktiež podlieha rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Obozretnosť je potrebná pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP3A4, napríklad ketokonazolu a ritonaviru, pretože môžu zvýšiť systémovú expozíciu flutikazónpropionátu.

Eliminácia

Rýchlosť eliminácie intravenózne podaného flutikazónpropionátu je lineárna v rozsahu dávok 250 až 1 000 mikrogramov a je charakterizovaná vysokým plazmatickým klírensom ($CL = 1,1$ l/min). Maximálne plazmatické koncentrácie klesnú približne o 98 % v priebehu 3 až 4 hodín a len nízke plazmatické koncentrácie sa spájali s konečným polčasom rovnajúcim sa 7,8 h. Renálny klírens flutikazónpropionátu je zanedbateľný ($< 0,2$ %) a vo forme metabolitu - kyseliny karboxylovej sa vylúči menej ako 5 %.

Hlavnou cestou eliminácie je vylučovanie flutikazónpropionátu a jeho metabolitov žľou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na zvieratách, zahŕňajúce štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity, ukázali skupinové účinky typické pre silné kortikosteroidy, ktoré sa vyskytli len pri dávkach značne prevyšujúcich dávky odporúčané na terapeutické použitie. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa nezistili žiadne nové účinky. Flutikazónpropionát nemá žiadne mutagenné účinky v podmienkach *in vitro* a *in vivo* a nevykazoval žiaden tumorogénny potenciál u hlodavcov. V zvieracích modeloch nepôsobil dráždivo ani nevyvolával precitlivosť.

Dostupné predklinické údaje získané u zvierat poukazujú na to, že opakované intranazálne podávanie benzalkóniumchloridu v dávkach prevyšujúcich klinickú terapeutickú dávku môže vyvolať dlaždicovobunkovú metapláziu, znížiť počet riasiniek a pohárikových buniek a znížiť vylučovanie hlienu, predovšetkým v oblastiach nosovej sliznice, kde je koncentrácia lokálne aplikovanej látky najvyššia. Súhrnné klinické údaje okrem toho poukazujú na to, že krátkodobá inhalácia benzalkóniumchloridu môže vyvolať bronchokonstrikciiu u astmatikov a paradoxnú bronchokonstrikciiu pri opakovanom používaní u pacientov s ťažkou astmou. V hlásených klinických štúdiách sa však nepreukázali nežiaduce účinky na riasinky nosovej sliznice a na nosovú sliznicu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodá glukóza
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karmelózy
fenyletylalkohol
benzalkóniumchlorid
polysorbát 80
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená fľaška jantárovej farby vybavená dávkovacou pumpičkou, ktorá pozostáva z plastových, gumových a kovových častí, polypropylénového nosového aplikátora a polypropylénového protiprachového krytu.

Každá fľaška poskytuje 60 odmeraných vstrekov a má celkový obsah najmenej 7,0 g alebo 120 odmeraných vstrekov s celkovým obsahom najmenej 14,0 g.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.
Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2017/05128-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2017/00838-ZIB, 2017/03589-ZIB

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

69/0336/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. 8. 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2018