

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flixodil, 50 µg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka zawiera 50 µg (mikrogramów) flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru sienne) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Flixodil jest przeznaczony wyłącznie do stosowania do nosa.

Podstawowym warunkiem skuteczności leku jest jego regularne stosowanie. Należy poinformować pacjenta o braku natychmiastowego działania leczniczego. Pełne działanie lecznicze występuje po 3-4 dniach regularnego stosowania.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę, najlepiej rano.

W niektórych sytuacjach wskazane jest podanie dwóch dawek do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę. Nie należy podawać więcej niż cztery dawki do każdego otworu nosowego na dobę.

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Stosuje się takie same dawki jak u dorosłych.

Dzieci w wieku od 4 do 11 lat:

Jedna dawka do każdego otworu nosowego raz na dobę, najlepiej rano.

W niektórych sytuacjach wskazane jest podanie jednej dawki do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki do każdego otworu nosowego na dobę.

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

Należy unikać kontaktu leku z oczami.

Sposób podawania

Butelkę z lekiem lekko wstrząsnąć przed użyciem.

Instrukcja użycia produktu Flixodil, aerozol do nosa, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenie miejscowe: Zakażenie górnych dróg oddechowych należy odpowiednio leczyć, jednak nie stanowi ono szczególnego przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Flixodil, aerozol do nosa.

Pełne działanie lecznicze produktu leczniczego Flixodil, aerozol do nosa może wystąpić dopiero po kilku dniach stosowania.

Podczas zamiany leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym na leczenie miejscowe produktem leczniczym Flixodil, aerozol do nosa konieczna jest szczególna ostrożność w razie podejrzenia niewydolności kory nadnerczy.

Flixodil, aerozol do nosa jest skuteczny w większości przypadków sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jednak po ekspozycji na bardzo duże stężenie alergenu może być konieczne zastosowanie dodatkowo innych leków.

Podczas stosowania donosowego kortykosteroidów, zwłaszcza w dawkach większych niż zalecane przez długi okres, mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Objawy te mogą różnić się u poszczególnych pacjentów i zależą od rodzaju kortykosteroidu (patrz punkty 5.1 i 5.2). Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę, jaskrę i rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).

Obserwowano zahamowanie wzrostu u dzieci stosujących donosowo niektóre kortykosteroidy w zalecanych dawkach. Zaleca się regularne pomiary wzrostu u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami stosowanymi donosowo. Jeżeli stwierdza się spowolnienie wzrostu u dziecka, należy zweryfikować leczenie i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu stosowanego donosowo do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby. Należy również rozważyć konsultację lekarza specjalisty.

Stosowanie donosowo kortykosteroidów w dawkach większych niż zalecane może spowodować istotną klinicznie niewydolność kory nadnerczy. W przypadku stwierdzenia niewydolności kory nadnerczy należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo w okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym (patrz punkt 5.1, dane dotyczące donosowego stosowania flutykazonu propionianu).

Donoszono o występowaniu klinicznie istotnych interakcji u pacjentów otrzymujących flutykazonu propionian i rytonawir, co prowadziło do wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego nie należy jednocześnie stosować flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A również istnieje zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Benzalkoniowy chlorek zawarty w produkcie może powodować podrażnienie błony śluzowej nosa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu „pierwszego przejścia” oraz dużego klirensu osoczkowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P 450 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badanie interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazało, że rytonawir (bardzo silny inhibitor CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w surowicy, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego nie należy jednocześnie stosować flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itraconazol, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i należy unikać, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

Badania wykazały, że inne inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 powodują pomijalne (erytromycyna) i niewielkie (ketokonazol) zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu propionian bez znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku skojarzonego podawania silnych inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (np. ketokonazol), ponieważ istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flutykazonu propionianu u kobiet w ciąży.

Podawanie kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt może powodować nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu. Istnieje bardzo niewielkie ryzyko takich zaburzeń u płodu ludzkiego. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach działania niepożądane typowe dla silnych kortykosteroidów występowały po znacznej

ekspozycji ogólnoustrojowej; bezpośrednio stosowanie donosowe powoduje minimalną ekspozycję ogólnoustrojową.

Flixodil, aerozol do nosa może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania flutykazonu propionianu do mleka kobiet karmiących piersią. Po podskórnym podaniu flutykazonu propionianu karmiącym samicom szczurów laboratoryjnych i uzyskaniu oznaczalnych stężeń leku w surowicy, zaobserwowano pojawienie się leku w mleku. Jednakże po donosowym podaniu leku ssakom stężenia leku w surowicy były nieoznaczalne i dlatego jest mało prawdopodobne, aby oznaczenie stężenia leku w mleku było możliwe. Flixodil, aerozol do nosa może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyści terapeutyczne dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla matki i dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie odnotowano.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki). Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często pochodziły z badania klinicznego. Częstość działań niepożądanych występujących podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę. Działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko pochodziły z doniesień spontanicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości:	
	skórne reakcje nadwrażliwości	Bardzo rzadko
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Bardzo rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	reakcje anafilaktyczne Ból głowy, wrażenie nieprzyjemnego smaku, wrażenie nieprzyjemnego zapachu	Bardzo rzadko Często

Zaburzenia oka	Jaskra, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma	Bardzo rzadko
	<i>Te działania pochodzą z doniesień spontanicznych po długotrwałym stosowaniu</i>	
	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Suchość i podrażnienie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Perforacja przegrody nosowej	Bardzo rzadko
	Owrzodzenie błony śluzowej nosa	Nieznana

Tak jak w przypadku innych aerozoli podawanych do nosa, może wystąpić wrażenie nieprzyjemnego zapachu i smaku oraz bóle głowy.

Tak jak w przypadku innych aerozoli podawanych do nosa, może wystąpić suchość i podrażnienie błony śluzowej nosa i gardła oraz krwawienie z nosa. Obserwowano perforację przegrody nosa w następstwie donosowego stosowania kortykosteroidów.

Podczas stosowania donosowego kortykosteroidów, szczególnie jeżeli stosowane są w dużych dawkach przez długi okres, mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących ostrego lub przewlekłego przedawkowania flutykazonu propionianu stosowanego donosowo. Donosowe podawanie flutykazonu propionianu w dawce 2 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom nie wpływało u nich na czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Wziewne lub doustne podawanie dużych dawek kortykosteroidów przez długi okres może powodować zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Leczenie

Podawanie dawek większych niż zalecane przez długi okres może powodować przemijające zahamowanie czynności nadnerczy.

U tych pacjentów należy kontynuować leczenie flutykazonu propionianem w dawkach zapewniających kontrolę objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach nosa, kortykosteroidy
kod ATC: R01 AD 08

Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu na błonę śluzową nosa. Podawany donosowo flutykazonu propionian powoduje niewielkie zahamowanie lub nie hamuje osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Po miejscowym zastosowaniu flutykazonu propionianu (200 µg/dobę) na błonę śluzową nosa nie stwierdzono w porównaniu do placebo znamiennych zmian stężenia kortyzolu w osoczu w ciągu 24 godzin, wyrażonego wielkością pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (proporcja 1,01; 90% CI 0,9-1,14).

W przeprowadzonym jednorocznym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, z grupą kontrolną, oceniającym szybkość wzrostu u dzieci w okresie przed dojrzewaniem w wieku 3-9 lat (56 pacjentów otrzymujących donosowo flutykazonu propionian i 52 pacjentów otrzymujących placebo), u pacjentów otrzymujących donosowo flutykazonu propionian (200 mikrogramów/dobę) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic we wzroście w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W przybliżeniu szybkość wzrostu w okresie roku wynosiła 6,2 cm/rok (SE = 0,23) w grupie otrzymującej placebo i 5,99 cm/rok (SE = 0,23) w grupie otrzymującej flutykazonu propionian; średnia różnica w szybkości wzrostu po roku pomiędzy grupami wynosiła 0,2 cm/rok (SE = 0,28, 95% CI = -0,35; 0,76). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza ani w gęstości mineralnej kości, co oceniono dokonując pomiaru 12-godzinnego wydalania kortyzolu z moczem i za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu do nosa flutykazonu propionianu (200 µg/dobę) maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym nie było wykrywalne (<0,01 ng/ml) u większości badanych osób. Zaobserwowane największe C_{max} (stężenie maksymalne) w osoczu wynosiło 0,017 ng/ml. Bezpośrednie wchłanianie przez błonę śluzową nosa jest pomijalne z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie, pozostała część dawki jest ostatecznie połykana. W przypadku podania doustnego ogólnoustrojowa ekspozycja jest mniejsza niż 1% z powodu niewielkiego wchłaniania i metabolizmu pierwszego przejścia. Dlatego też całkowite wchłanianie do krążenia ogólnego, na które składa się wchłanianie przez błonę śluzową nosa i wchłanianie z przewodu pokarmowego połkniętej części dawki, jest pomijalne.

Dystrybucja

Flutykazonu propionian ma dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 318 l). Lek wiąże się z białkami osocza w umiarkowanie dużym stopniu (91%).

Metabolizm

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krwiobiegu, głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego do nieaktywnej pochodnej karboksylowej. Reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym CYP3A4. Połknięta część dawki flutykazonu propionianu ulega w dużym stopniu metabolizmowi

pierwszego przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol i rytonawir), ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian.

Eliminacja

Eliminacja flutykazonu propionianu po podaniu dożylnym jest liniowa w zakresie dawek 250-1000 µg i charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym ($Cl = 1,1 \text{ l/min}$). Maksymalne stężenie w osoczu zmniejsza się o około 98% w ciągu 3-4 godzin. Po okresie półtrwania wynoszącym 7,8 godziny obserwowano już tylko małe stężenie leku w osoczu. Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest pomijalny (<0,2%), mniej niż 5% dawki wydalane jest w postaci pochodnej karboksylowej. Główną drogą eliminacji jest wydalanie flutykazonu propionianu z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie odnotowano innych istotnych przedklinicznych danych niż te, które zostały wymienione w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa
Polisorbat 80
Glukoza bezwodna
Alkohol fenyletylowy
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Kwas solny rozcieńczony
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie odnotowano.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 12 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polietylenowa biała o pojemności 15 ml zawierająca 12 ml zawiesiny zamknięta pompką dozującą o pojemności dozy 0,1 ml z kapslem aluminiowym i aplikatorem do nosa z nasadką na aplikator, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego

Każdorazowo przed użyciem lekko wstrząsnąć butelką i zdjąć nasadkę zabezpieczającą.

Przed pierwszym użyciem nowej butelki lub jeśli lek Flixodil jest używany po raz pierwszy po około tygodniowej przerwie, po zdjęciu nasadki, należy nacisnąć dozownik (z dala od siebie) kilka razy, aż do pojawienia się mgiełki produktu.

Przed zastosowaniem leku delikatnie wydmuchać nos. Zatkać jeden otwór nosowy palcem i wprowadzić końcówkę dozownika do drugiego otworu nosowego. Pochylić głowę lekko do przodu i trzymać butelkę pionowo. Oddychając przez nos nacisnąć dozownik podczas wdechu, co spowoduje rozpylenie dawki leku do nosa. Wydychać powietrze przez usta. Następnie powtórzyć czynności w celu podania leku do drugiego otworu nosowego. Po użyciu leku wytrzeć dozownik czystą chusteczką i założyć nasadkę zabezpieczającą.

Czyszczenie dozownika

Delikatnie zdjąć dozownik i umyć go w ciepłej wodzie. Wytrząsnąć resztę wody i pozostawić dozownik do wyschnięcia. Nie suszyć w wysokiej temperaturze. Delikatnie nałożyć dozownik z powrotem na butelkę leku i zamknąć dozownik nasadką zabezpieczającą.

Jeśli dozownik ulegnie zatkaniu można go na kilka minut zanurzyć w ciepłej wodzie, a następnie wypłukać go pod zimną wodą. Nie należy udrażniać dozownika mechanicznie szpilką lub innym ostrym narzędziem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22091

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.02.2018 r.