

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**FLIXONASE 50 microgrammi/erogazione Spray Nasale, Sospensione**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di sospensione contengono:

principio attivo: fluticasone propionato 0,050 g

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, Sospensione acquosa allo 0,050% p/p di fluticasone propionato micronizzato per somministrazione topica sulla mucosa nasale mediante uno spray nasale dosato con nebulizzatore.

Il nebulizzatore contiene 6 o 12 g di sospensione e fornisce 60 o 120 erogazioni. Ciascuna erogazione, da 100 mg, somministrata mediante l'adattatore nasale, contiene 50 microgrammi di fluticasone propionato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Rinite allergica**

Profilassi e trattamento delle riniti allergiche stagionali e croniche, compresa la pollinosi ("febbre da fieno") e delle riniti vasomotorie.

##### **Polipi nasali**

FLIXONASE è indicato per il trattamento sintomatico delle forme lievi e moderate di poliposi nasale associata a sintomi di ostruzione nasale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Rinite allergica**

FLIXONASE va somministrato esclusivamente per via nasale.

##### *Adulti e bambini di età superiore a 12 anni*

Due applicazioni per narice, una volta al giorno, preferibilmente al mattino. In caso di necessità la posologia può essere aumentata a due applicazioni per narice due volte al giorno. Il dosaggio massimo non dovrebbe superare le 4 applicazioni per narice al giorno.

##### *Anziani*

La posologia è quella del paziente adulto.

##### *Bambini di età compresa fra i 4 e gli 11 anni*

1 applicazione per narice, una volta al giorno, preferibilmente al mattino. In caso di necessità la posologia può essere aumentata ad 1 applicazione per narice, due volte al giorno.

Il dosaggio massimo non deve superare le 2 applicazioni per narice al giorno.

##### **Polipi nasali**

- **Adulti**

##### Trattamento iniziale:

Due applicazioni per narice due volte al giorno (al mattino e alla sera) per 1 o 2 mesi. La necessità di un secondo mese di trattamento a questo dosaggio deve essere stabilita su base individuale dopo il primo mese di trattamento. La dose massima non deve eccedere i 4 spruzzi al giorno per ciascuna narice.

##### Trattamento di mantenimento:

Due spruzzi in ciascuna narice una volta al giorno. La dose massima non deve eccedere i 2 spruzzi in ciascuna narice. La necessità di un trattamento che superi i tre mesi deve essere stabilita su base individuale.

- Popolazione pediatrica

Al momento non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di FLIXONASE per il trattamento dei polipi nasali nei bambini e negli adolescenti.

- Anziani

È applicabile il normale dosaggio degli adulti.

Evitare il contatto con gli occhi.

Per ottenere la completa risposta terapeutica FLIXONASE deve essere assunto regolarmente. Si dovrà spiegare al paziente che FLIXONASE non ha un effetto terapeutico immediato, ma che sono necessari 3 o 4 giorni di trattamento per ottenere la massima attività terapeutica in caso di trattamento della rinite allergica o di alcune settimane in caso di trattamento di polipi nasali.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni locali virali o tubercolari.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### *Informazioni generali*

Le infezioni delle vie nasali e dei seni paranasali devono essere trattate appropriatamente, tuttavia non costituiscono una specifica controindicazione all'impiego di fluticasone propionato per via intranasale.

La sostituzione della terapia corticosteroidica generale con quella topica richiede prudenza, specie ove vi sia motivo di ritenere che è presente un certo grado di compromissione della funzionalità surrenalica.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con minore probabilità rispetto al trattamento con corticosteroidi orali e possono variare nei singoli pazienti e tra le diverse preparazioni di corticosteroidi. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

In bambini trattati con corticosteroidi intranasali alle dosi autorizzate è stato osservato un ritardo nella crescita. Si raccomanda di monitorare regolarmente l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato di corticosteroidi intranasali (vedere paragrafo 4.8). Se la crescita è rallentata, va riconsiderata la terapia allo scopo di ridurre la dose del corticosteroidico nasale, se possibile, alla minima dose alla quale sia mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Si deve inoltre prendere in considerazione di sottoporre il paziente ad una visita pediatrica specialistica.

Durante l'impiego successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di interazioni farmacologiche clinicamente significative, in pazienti trattati con fluticasone propionato e ritonavir, che hanno dato luogo ad effetti corticosteroidici sistemici, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. Pertanto, l'utilizzo concomitante di fluticasone propionato e ritonavir deve essere evitato, salvo che il beneficio potenziale per il paziente superi il rischio di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

Benzalconio cloruro (BAC) contenuto come conservante in FLIXONASE, specie quando usato per lunghi periodi, può provocare rigonfiamento della mucosa nasale. Se si sospetta tale reazione (congestione nasale persistente), deve essere usato, se possibile un medicinale per uso nasale senza BAC. Se tali medicinali per uso nasale senza BAC non fossero disponibili, dovrà essere considerata un'altra forma farmaceutica. Può causare broncospasmo.

#### *Spray nasale*

Possono essere necessari vari giorni di trattamento per ottenere la risposta completa al trattamento con FLIXONASE, in caso di trattamento della rinite allergica o di alcune settimane in caso di trattamento di polipi nasali.

Sebbene FLIXONASE controlli nella maggioranza dei casi la rinite stagionale allergica, una presenza anormalmente elevata di allergeni estivi può, in casi particolari, richiedere una appropriata terapia aggiuntiva.

#### *Disturbi visivi*

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In circostanze normali, dopo la somministrazione per via endonasale inalatoria si ottengono molto basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

Uno studio di interazione condotto in volontari sani ha dimostrato che ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) può aumentare notevolmente le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, determinando concentrazioni di cortisolo sierico considerevolmente ridotte.

Durante l'impiego successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di interazioni farmacologiche clinicamente significative, in pazienti trattati con fluticasone propionato e ritonavir, che hanno dato luogo ad effetti corticosteroidi sistemici, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. Pertanto, l'uso concomitante di fluticasone propionato e ritonavir deve essere evitato, a meno che i benefici potenziali per il paziente superino i rischi del verificarsi di effetti collaterali corticosteroidi sistemici.

Studi hanno dimostrato che altri inibitori del citocromo P450 3A4 producono aumenti trascurabili (eritromicina) e minori (ketoconazolo) dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato senza che si verificano riduzioni delle concentrazioni del cortisolo sierico degne di nota. Ciononostante, si consiglia di esercitare cautela quando si somministrano contemporaneamente inibitori potenti del citocromo P450 3A4 (ad es. ketoconazolo) dal momento che potenzialmente si potrebbe verificare un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione nasale diretta comporta un'esposizione sistemica minima.

Tuttavia, come con gli altri farmaci, i benefici attesi dall'impiego di fluticasone propionato spray nasale acquoso in gravidanza e durante l'allattamento, devono essere valutati tenendo conto dei possibili rischi associati all'impiego del prodotto o di qualsiasi terapia alternativa.

Gravidanza: le informazioni sulla tollerabilità di FLIXONASE in gravidanza sono ancora limitate.

In studi sulla riproduzione animale, gli effetti indesiderati tipici dei corticosteroidi potenti sono stati osservati solo ad alti livelli di esposizione sistemica; l'applicazione intranasale diretta assicura un'esposizione sistemica minima.

**Allattamento:** l'escrezione del fluticasone propionato nel latte materno umano non è stata investigata.

Quando i livelli plasmatici misurabili sono stati ottenuti in topi di laboratorio in lattazione a seguito di somministrazione sottocutanea è stato rinvenuto fluticasone propionato nel latte. Tuttavia è probabile che i livelli plasmatici in pazienti dopo applicazione cutanea di fluticasone propionato alle dosi raccomandate siano bassi.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Non riportati.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati di seguito suddivisi per organo, apparato/sistema e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10000$ ) incluse segnalazioni isolate e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono in genere determinati in base ai dati derivanti dagli studi clinici. Gli eventi rari e molto rari sono in genere determinati in base ai dati provenienti dalla segnalazione spontanea.

Nell'assegnare le frequenze degli eventi avversi le incidenze di fondo dei gruppi con placebo non sono state prese in considerazione poiché tali incidenze sono generalmente confrontabili con quelle dei gruppi trattati con il principio attivo.

##### *Alterazioni del sistema immunitario*

Molto rari: reazioni di ipersensibilità, anafilassi/reazioni anafilattiche, broncospasmo, eruzione cutanea, edema del viso o della lingua

##### *Alterazioni del sistema nervoso*

Comuni: cefalea, gusto sgradevole, odore sgradevole

Come con altri spray nasali sono stati riportati sensazioni sgradevoli del gusto, dell'olfatto e cefalea.

##### *Patologie dell'occhio*

Molto rari: glaucoma, cataratta

Non nota: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati identificati pochissimi report spontanei a seguito di un trattamento prolungato. Tuttavia, studi clinici fino ad un anno di durata, hanno mostrato che l'utilizzo di fluticasone propionato intranasale non è associato con l'aumento dell'incidenza degli eventi oculari inclusi cataratta, aumento della pressione intraoculare o glaucoma.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto comuni: epistassi

Comuni: secchezza nasale, irritazione nasale, secchezza della gola, irritazione alla gola  
Così come per altri spray nasali, sono stati riportati secchezza ed irritazione del naso e della gola, ed epistassi.

Molto rari: perforazione del setto nasale

Frequenza non nota: ulcere nasali

Sono stati riferiti casi di perforazione del setto nasale a seguito dell'uso di corticosteroidi assunti per via nasale.

L'uso, specie se prolungato, di prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi intranasali, in particolare se prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Questi possono includere ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette.*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono ancora disponibili informazioni relative a casi di sovradosaggio acuto e cronico di FLIXONASE. Somministrazioni per via nasale di 2 mg (pari a 40 erogazioni) di fluticasone propionato due volte al giorno per sette giorni, condotte sul volontario, non hanno avuto alcun effetto sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

#### Trattamento

La somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate per un lungo periodo di tempo può portare alla soppressione temporanea della funzione surrenalica.

In questi pazienti, il trattamento con fluticasone propionato deve continuare con una dose sufficiente al controllo.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: decongestionanti e altre preparazioni nasali per uso topico – corticosteroidi - Codice ATC: R01AD08.

Il fluticasone propionato determina scarsa o nulla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a seguito di somministrazione nasale.

Una soppressione evidente dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si manifesta solo dopo dosi elevate per os (10 mg quattro volte al giorno - per esempio 40 mg al giorno o più).

E' stato condotto uno studio sulla crescita in bambini pre-puberi di età dai 3 ai 9 anni, della durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (56 pazienti hanno ricevuto fluticasone propionato per via intranasale e 52 hanno ricevuto placebo): non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella velocità di crescita nei pazienti che ricevevano fluticasone propionato per via nasale (200 microgrammi al giorno di spray nasale) rispetto a quelli che assumevano placebo.

La velocità di crescita stimata in un anno di trattamento era di 6,20cm/anno (SE=0,23) nel gruppo placebo e 5,99cm/anno (SE=0,23) nel gruppo fluticasone propionato; la differenza media fra trattamenti nella velocità di crescita dopo un anno era di 0,20cm/anno (SE=0,28; 95% CI= -0,35; 0,76). Non è stata osservata evidenza di modifiche clinicamente rilevanti nella funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o nella densità minerale ossea, come verificato rispettivamente mediante valutazione dell'escrezione del cortisolo urinario nelle 12 ore e spettrometria di assorbimento a raggi X ad energia duale.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione nasale di fluticasone propionato (200 microgrammi/die) non è stata riscontrata una modifica significativa nella AUC 24 ore del cortisolo sierico rispetto a placebo (rapporto 1,01; I C 90% 0,9 – 1,14).

**Assorbimento:** a seguito della somministrazione nasale di fluticasone propionato (200 microgrammi/die), nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni plasmatiche massime allo stato stazionario non erano quantificabili (< 0,01 nanogrammi/ml). La Cmax più elevata osservata era di 0,017 ng/ml. L'assorbimento diretto nel naso è trascurabile a causa della bassa solubilità in soluzione acquosa, mentre la maggior parte della dose viene in ultima

analisi deglutita. Quando somministrato per via orale, l'esposizione sistemica è <1% a causa dello scarso assorbimento e del metabolismo pre-sistemico. Pertanto l'assorbimento sistemico totale che deriva sia da quello nasale che dalla porzione della dose deglutita ed assorbita per via orale è trascurabile.

**Distribuzione:** il fluticasone propionato possiede un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 318 l). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato (91%).

**Metabolismo:** il fluticasone propionato viene eliminato rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo epatico ad un metabolita acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Anche il fluticasone propionato deglutito è sottoposto ad un esteso metabolismo di primo passaggio. Si deve adottare cautela quando si somministrino contemporaneamente farmaci noti per essere forti inibitori del sistema enzimatico CYP3A4, come ad esempio, ritonavir e ketoconazolo, dal momento che esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato.

**Eliminazione:** nell'ambito dell'intervallo di dosaggio fra 250 e 1000 microgrammi il tasso di eliminazione del fluticasone propionato somministrato per via endovenosa è lineare ed è caratterizzato da una clearance plasmatica elevata (CL= 1,1 l/min). Le concentrazioni plasmatiche al picco sono ridotte di circa il 98% entro 3-4 ore e solo basse concentrazioni plasmatiche sono associate con un'emivita terminale di 7, 8 ore. La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile (<0,2%) e, sotto forma del metabolita acido carbossilico, è inferiore al 5%. La via principale di eliminazione è l'escrezione del fluticasone propionato e dei suoi metaboliti nella bile.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno posto in evidenza, a dosi di gran lunga superiori a quelle proposte per l'impiego terapeutico, la sola classe di effetti tipici di un corticosteroide di elevata potenza.

Gli studi di tossicità cronica non hanno posto in evidenza effetti di natura diversa, come pure gli studi di tossicologia riproduttiva e di teratogenesi. Il fluticasone propionato è risultato privo di attività mutagena in vitro ed in vivo.

Gli studi di cancerogenesi hanno dimostrato che il fluticasone propionato è privo di potenziale oncogeno nei roditori. Nei modelli animali è risultato privo di effetto irritante e sensibilizzante.

Tuttavia negli studi condotti sugli animali per valutare eventuali interferenze del fluticasone propionato sulla funzione riproduttiva, FLIXONASE ha evidenziato solo le reazioni indesiderate tipiche dell'esposizione a livelli elevati di corticosteroidi potenti.

A seguito di somministrazione sottocutanea nei ratti è stata riscontrata la presenza di fluticasone propionato nel latte materno in presenza di concentrazioni plasmatiche misurabili.

Dati preclinici suggeriscono che benzalconio cloruro è in grado di produrre un effetto tossico – concentrazione e tempo dipendente – sulle ciglia vibratili dell'epitelio della mucosa nasale, compresa immobilità irreversibile e può indurre cambiamenti istopatologici della mucosa nasale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glucosio anidro, cellulosa microcristallina-carmellosa sodica, alcool 2-feniletilico, **benzalconio cloruro**, polisorbato 80, acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Non riportate.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 12 g di sospensione sufficiente per 120 erogazioni da 50 microgrammi di principio attivo

Flacone di vetro ambrato tipo III, dotato di uno speciale dosatore con applicatore nasale.

Flacone da 6 g di sospensione sufficiente per 60 erogazioni da 50 microgrammi di principio attivo

Flacone di vetro ambrato tipo I, dotato di uno speciale dosatore con applicatore nasale.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare delicatamente prima dell'uso.

I pazienti devono seguire le istruzioni fase per fase riportate alla fine del foglio illustrativo allegato alla confezione.

#### Istruzioni per la pulizia dell'applicatore nasale

Per pulire l'applicatore nasale, togliere il cappuccio in plastica, premere sotto il collare e tirare leggermente verso l'alto, liberando così l'applicatore nasale. Lavare l'applicatore ed il cappuccio parapolvere in acqua tiepida. Asciugare bene e rimettere il cappuccio parapolvere. Nel caso che l'applicatore sia otturato, togliere il cappuccio parapolvere, estrarre l'applicatore e lasciarlo in acqua tiepida per qualche minuto. Asciugarlo bene e rimontarlo sul flacone. Non impiegare punte o oggetti taglienti.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

#### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FLIXONASE 50 microgrammi/erogazione Spray Nasale, Sospensione: 1 flacone da 120 dosi - AIC: 027657016

FLIXONASE 50 microgrammi/erogazione Spray Nasale, Sospensione: 1 flacone da 60 dosi - AIC: 027657042

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 Novembre 1994

Data dell'ultimo rinnovo: Aprile 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**