

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna erogazione dosata da 100 microlitri contiene 50 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Contiene 40 microgrammi di benzalconio cloruro soluzione per erogazione dosata.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Spray nasale, Sospensione

Il medicinale si presenta nella forma di una sospensione acquosa bianca, opaca, contenuta in un flacone di vetro ambrato multidose dotato di una pompa dosatrice.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione è indicato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età in su per la profilassi e il trattamento delle riniti allergiche stagionali (inclusa la febbre da fieno) e delle riniti croniche.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione nei bambini di età inferiore ai 4 anni non è stata stabilita.

**Adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni:**

Si raccomandano due nebulizzazioni in ciascuna narice una volta al giorno (200 microgrammi), preferibilmente al mattino. In alcuni casi possono essere necessarie due nebulizzazioni in ciascuna narice due volte al giorno (400 microgrammi). Una volta ottenuto il controllo della sintomatologia, può essere utilizzata una dose di mantenimento di una nebulizzazione al giorno (100 microgrammi) per ogni narice. Qualora i sintomi dovessero ripresentarsi, la posologia può essere aumentata. La dose massima giornaliera non deve superare quattro nebulizzazioni per narice (400 microgrammi). Deve essere somministrata la dose minima in grado di mantenere il controllo della sintomatologia.

#### **Pazienti anziani:**

Può essere adottata la normale posologia dei pazienti adulti.

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

Si raccomanda una nebulizzazione in ciascuna narice una volta al giorno (100 microgrammi), preferibilmente al mattino. In alcuni casi può essere necessaria una nebulizzazione in ciascuna narice due volte al giorno (200 microgrammi). La dose massima giornaliera non deve superare due nebulizzazioni in ciascuna narice (200 microgrammi). Deve essere somministrata la dose minima in grado di mantenere il controllo della sintomatologia.

Per un beneficio terapeutico completo, è essenziale l'uso regolare. Il paziente deve essere informato della possibile assenza di un effetto terapeutico immediato in quanto la risposta terapeutica completa potrebbe manifestarsi nei 3, 4 giorni successivi all'inizio del trattamento.

#### Modo di somministrazione

Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione deve essere somministrato esclusivamente per via nasale.

#### *Precauzioni da prendere prima della manipolazione e della somministrazione del medicinale*

Quando viene usato per la prima volta, Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione deve essere attivato premendo in basso e rilasciando la pompa sei volte. Nel caso in cui Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione non venga utilizzato per 7 giorni, deve essere riattivato premendo in basso e rilasciando la pompa un numero di volte sufficiente a ottenere una nebulizzazione adeguata.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Infezioni locali: le infezioni delle vie aeree nasali devono essere appropriatamente trattate, benché non costituiscano una specifica

controindicazione all'impiego di Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione.

Per il raggiungimento di una risposta terapeutica completa con Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione può essere necessaria la somministrazione per alcuni giorni.

Il passaggio da una terapia steroidea sistemica alla terapia con Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione deve avvenire con molta cautela in tutti quei casi in cui si sospetti una compromissione della funzionalità surrenalica.

Nella maggior parte dei casi, Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione controlla la rinite allergica stagionale; tuttavia, una presenza eccezionalmente elevata di allergeni estivi può richiedere, in determinate circostanze, una terapia addizionale appropriata, come in particolare il controllo dei sintomi oculari.

La somministrazione di corticosteroidi per via nasale, in particolare se prescritti ad alte dosi e per periodi prolungati, può provocare la comparsa di effetti sistemici. Rispetto alla somministrazione per via orale, si ha una probabilità minore che tali effetti si manifestino; inoltre essi possono variare a seconda delle diverse preparazioni di corticosteroidi.

I potenziali effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, caratteristiche Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo nella crescita in bambini e adolescenti, cataratta, glaucoma e, più raramente, un insieme di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione e aggressività (soprattutto nei bambini). (Vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

In seguito al trattamento con corticosteroidi nasali a dosi più elevate di quelle raccomandate, può insorgere una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Nei casi in cui sia evidente l'impiego di dosi superiori a quelle raccomandate, deve essere presa in considerazione una copertura addizionale a base di corticosteroidi di tipo sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva (vedere il paragrafo 5.1 per i dati sulla somministrazione endonasale di fluticasone propionato).

Possono verificarsi interazioni significative tra il fluticasone propionato e potenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 (ad es. ketoconazolo e inibitori delle proteasi quali il ritonavir). Ne può derivare una maggiore esposizione sistemica al fluticasone propionato (ad es. sindrome di Cushing e soppressione surrenalica). Quindi, l'uso concomitante di fluticasone propionato e ritonavir deve essere evitato, a meno che i benefici attesi non superino i possibili rischi di reazioni avverse sistemiche da corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti con tubercolosi, qualsiasi tipo di infezione non curata, herpes oculare o che abbiano avuto un'operazione chirurgica recente o che abbiano ferite al naso o alla bocca, i possibili benefici del trattamento devono essere soppesati verso i possibili rischi.

Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione contiene benzalconio cloruro in soluzione, che è un irritante che può causare reazioni cutanee. Se usato per

periodi prolungati, il conservante benzalconio cloruro può causare un rigonfiamento della mucosa nasale. In caso di tale reazione (congestione nasale persistente), se possibile si devono usare medicinali per uso nasale privi di conservanti; se tali prodotti privi di conservanti non dovessero essere disponibili, si deve utilizzare un'altra forma farmaceutica. Può causare anche broncospasmo.

#### Popolazione pediatrica

È stato riportato che alcuni corticosteroidi somministrati per via nasale alle dosi autorizzate hanno determinato un ritardo della crescita nei bambini. L'altezza dei bambini sottoposti ad un trattamento prolungato con corticosteroidi nasali deve essere regolarmente controllata. Qualora si osservi un ritardo nella crescita, la terapia deve essere rivista riducendo, se possibile, la posologia dei corticosteroidi nasali alla dose più bassa in grado di mantenere il controllo della sintomatologia. Deve inoltre essere considerata la possibilità di indirizzare il paziente ad uno specialista pediatra.

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

#### *Effetti del fluticasone propionato su altri farmaci*

Nel corso di studi sull'interazione tra farmaci non è stato osservato alcun effetto significativo del fluticasone propionato sulla farmacocinetica della terfenadina e dell'eritromicina.

#### *Effetti di altri farmaci sul fluticasone propionato*

Nel corso di studi sull'interazione tra farmaci non è stato osservato alcun effetto significativo della terfenadina e dell'eritromicina sulla farmacocinetica del fluticasone propionato.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi alla sicurezza nelle donne in gravidanza. La somministrazione di corticosteroidi in animali gravidi può provocare anomalie nello sviluppo fetale, inclusi palatoschisi e ritardo della crescita intrauterina. Potrebbe esistere dunque un rischio minimo che tali effetti si verificano anche nel feto umano. È da notare tuttavia che le anomalie del feto animale si verificano dopo un'alta esposizione sistemica; la somministrazione endonasale diretta determina un'esposizione sistemica minima.

Come per altri farmaci, l'uso di Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione nelle donne in gravidanza richiede che i benefici attesi vengano valutati rispetto ai possibili rischi.

### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi alla secrezione del fluticasone propionato nel latte materno umano. La somministrazione sottocutanea di fluticasone propionato in laboratorio a ratti in allattamento ha prodotto livelli plasmatici rilevabili di fluticasone propionato e anche tracce dello stesso nel latte. Tuttavia, in seguito a somministrazione endonasale nei primati non è stata rilevata nel plasma la presenza del farmaco, per cui è improbabile che il farmaco possa essere rilevato nel latte. Quando Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione viene somministrato a madri in allattamento, i benefici terapeutici devono essere valutati rispetto ai potenziali pericoli per la madre ed il bambino.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati nella tabella sottostante, suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza.

La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Classificazione Sistemica Organica</b> | <b>Evento avverso</b>   | <b>Frequenza</b>                                     |
|---|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario          | Reazioni da ipersensibilità con le seguenti manifestazioni:<br>- Broncospasmo<br>- Reazioni anafilattiche<br>- Reazioni anafilattoidi<br>- Reazioni cutanee da ipersensibilità<br>- Angioedema (specialmente facciale ed edema orofaringeo) | Raro<br>Raro<br>Raro<br>Molto raro<br><br>Molto raro |
| Patologie del sistema nervoso             | Cefalea, disgeusia, disosmia.   | Comune   |
| Patologie dell'occhio                     | Glaucoma, aumento della pressione intraoculare, cataratta.  | Molto raro   |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
|   | Tali eventi sono stati rilevati da segnalazioni spontanee in seguito a trattamenti prolungati.  |              |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Epistassi   | Molto comune |
|   | Secchezza nasale, irritazione nasale, secchezza della gola, irritazione della gola  | Comune       |
|   | Perforazione del setto nasale, ulcerazione mucocutanea<br>Generalmente in pazienti che hanno subito in precedenza un intervento chirurgico al naso. | Molto raro   |

Se prescritto a dosi elevate e per periodi prolungati, possono manifestarsi gli effetti sistemici di alcuni corticosteroidi per uso nasale.

#### Popolazione pediatrica

È stato segnalato che alcuni corticosteroidi per uso nasale producono un ritardo nella crescita quando prescritti alle dosi autorizzate. Si raccomanda di monitorare regolarmente l'altezza di bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per uso nasale (si prega di fare riferimento al paragrafo 4.4).

#### 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:  
[www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sugli effetti del sovradosaggio acuto o cronico con Nasofan 50 microgrammi spray nasale sospensione. In volontari sani, la somministrazione endonasale di 2 milligrammi di fluticasone propionato due volte al giorno per sette giorni non ha avuto effetto sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

L'inalazione o la somministrazione per via orale di alti dosaggi di corticosteroidi per un lungo periodo può portare alla soppressione della funzionalità dell'asse HPA.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà Farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: decongestionanti e altre preparazioni nasali per uso topico.**

**Corticosteroidi.**

**Codice ATC: R01AD08**

#### Efficacia e sicurezza clinica

In seguito a somministrazione endonasale, il fluticasone propionato induce una modesta, o addirittura nulla, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

In seguito alla somministrazione endonasale di fluticasone propionato (200 mcg/die) non è stato riscontrato alcun cambiamento significativo della AUC del cortisolo sierico nelle 24 ore in confronto al placebo (rapporto 1.01, 90% CI 0.9-1.14).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 1 anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, con lo scopo di valutare la crescita di bambini in età pre-puberale dai 3 ai 9 anni (56 pazienti trattati con fluticasone propionato per via endonasale e 52 trattati con placebo), non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella velocità di crescita tra il gruppo trattato con fluticasone propionato (200 microgrammi di spray nasale al giorno) e il gruppo trattato con placebo.

La velocità di crescita stimata dopo oltre un anno di trattamento era di 6,20 cm/anno (SE = 0,23) nel gruppo trattato con placebo e 5,99 cm/anno (SE = 0,23) nel gruppo trattato con fluticasone propionato; la differenza media nella velocità di crescita tra i trattamenti dopo un anno era di 0,20 cm/anno (SE = 0,28, 95% CI = -0,35, 0,76).

Non si sono riscontrati cambiamenti clinicamente rilevanti per quanto concerne la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) o la densità minerale ossea, come dimostrato rispettivamente dall'escrezione urinaria di cortisolo nelle 12 ore e dall'assorbimetria a raggi X a doppia energia.

### 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione endonasale di fluticasone propionato (200 mcg/die), le concentrazioni plasmatiche massime allo stato stazionario non erano quantificabili nella maggior parte dei soggetti (<0,01 ng/mL). La  $C_{max}$  più elevata è stata di 0,017 ng/mL. L'assorbimento diretto dal naso è trascurabile a causa della scarsa solubilità in acqua e quindi la maggior parte della dose viene alla fine deglutita. Quando la somministrazione avviene per via orale, l'esposizione sistemica è <1%, e questo è dovuto allo scarso assorbimento e al

metabolismo pre-sistemico. L'assorbimento sistemico totale derivante sia dall'assorbimento nasale che orale della dose deglutita è pertanto trascurabile.

### Distribuzione

Fluticasone propionato ha un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 318L). Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (91%).

### Biotrasformazione

Fluticasone propionato è rapidamente eliminato dalla circolazione sistemica, principalmente per mezzo del metabolismo epatico attraverso l'enzima CYP3A4 del citocromo P450 che lo trasforma in un metabolita acido carbossilico inattivo. Il fluticasone propionato deglutito subisce inoltre un intenso metabolismo di primo passaggio. Si raccomanda molta cautela quando si somministrano contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A4, quali il ketoconazolo e il ritonavir, per il potenziale rischio di un incremento della esposizione sistemica al fluticasone propionato.

### Eliminazione

Il tasso di eliminazione del fluticasone propionato somministrato per via endovenosa è lineare nell'intervallo di dosaggio 250-1000 mcg ed è caratterizzato da una elevata clearance plasmatica (CL=1,1 L/min). Le concentrazioni plasmatiche massime sono ridotte di circa il 98% entro 3-4 ore, e solo basse concentrazioni plasmatiche sono state associate con una emivita terminale di 7.8 ore. La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile (<0,2%) ed inferiore al 5% per il metabolita acido carbossilico. La principale via di eliminazione del fluticasone propionato e dei suoi metaboliti è l'escrezione biliare.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono dati preclinici significativi per il medico oltre a quelli già riportati negli altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glucosio, anidro  
Cellulosa dispersibile  
Alcol feniletilico  
Benzalconio cloruro soluzione (40 mcg per dose erogata)  
Polisorbato 80  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.



### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato da 12 ml o 15 ml [Tipo III] provvisti di una pompa nebulizzatrice dosatrice.

Confezioni da 60, 120, 150 e 240 (2 flaconi contenenti ciascuno 120 erogazioni) erogazioni.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50 mcg spray nasale, sospensione - 60 erogazioni - A.I.C. n. 037038015

50 mcg spray nasale, sospensione - 120 erogazioni - A.I.C. n. 037038027

50 mcg spray nasale, sospensione - 150 erogazioni - A.I.C. n. 037038039

50 mcg spray nasale, sospensione - confezione multipla da 240 (2 flaconi da 120) erogazioni - A.I.C. n. 037038054

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

Data della prima autorizzazione: 21 Ottobre 2006

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