

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flixonase, 50 mikrogrammi/pihustuses ninasprei, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vesisuspensioon, 1 ml sisaldab 0,5 mg (500 mikrogrammi) flutikasoonpropionaati. Ühe pihustusega väljutatakse 100 mg suspensiooni, mis sisaldab 50 mikrogrammi flutikasoonpropionaati pihustuses.

INN. *Fluticasonum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 0,02 mg bensalkooniumkloriidi ühes annuses ninaspreis, mis vastab 0,2 mg bensalkooniumkloriidile 1 ml ninasprei suspensioonis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Ninasprei, suspensioon.

Valge poolläbipaistev vesisuspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Ravim on näidustatud täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest.

Heinapalavikust või teistest õhus lenduvatest allergeenidest (nt tolmulestad, hallitusseente eosed või loomade nahaosakesed) tingitud allergilise riniidi sümptomite leevendamine.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (18-aastased ning vanemad):

Soovitav annus 2 pihustust kummassegi ninasõõrmesse 1 kord ööpäevas (200 mikrogrammi flutikasoonpropionaati), eelistatavalt hommikuti. Tõsiste sümptomite korral võib olla vaja manustada 2 annust kummassegi ninasõõrmesse 2 korda ööpäevas, kuid ainult lühiajaliselt. Kui sümptomid on kontrolli all, võib kasutada säilitusannust üks pihustus kummassegi ninasõõrmesse üks kord ööpäevas. Sümptomite taastumisel võib annust vastavalt suurendada. Kasutada tuleb väikseimat annust, mille juures säilib kontroll sümptomite üle.

Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 4 annust ühte ninasõõrmesse.

Mõnedel patsientidel ei pruugi esimeste päevade jooksul täielikku ravitoimet tekkida ning seetõttu tuleb raviga alustada mõned päevad enne oodatavat dietolmuhooaja algust, vältimaks sümptomite avaldumist.

Täieliku ravitoime saavutamiseks tuleb ravimit regulaarselt kasutada. Ravi ei tohiks kesta kauem, kui kestab kokkupuute periood allergeenidega.

Maksimaalse ravitoime võib mõnel patsiendil ilmned 3...4 päeva pidevat ravi järgselt.

Eakad: võib manustada täiskasvanute tavalisi annuseid.

Lapsed

Ninaspreid ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest puuduvad vastavad kogemused.

Manustamiviis

Intranasaalseks manustamiseks. Mitte manustada silma ega võtta suukaudselt.

Pudelit tuleb enne iga kasutamist kergelt raputada. Enne esimese annuse manustamist uuest pudelist või kui pudelit ei ole mõnda aega kasutatud, tuleb pumpa eeltäita mõne vajutusega, kuni on näha, et väljub ühtlase vooluga pihustus.

Sprei kasutamiseks viige otsik ühte ninasõõrmesse, samas hoidke teist suletuna ja kontrollige, et otsik oleks suunatud ninavaheseinast eemale.

Pihustage ravimit ninna samal ajal sisse hingates ja seejärel hingake suu kaudu välja.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui sümptomid ei ole taandunud pärast 7 päeva kestnud pidevat kasutamist, tuleb ravi lõpetada ja arstiga nõu pidada.

Arstiga tuleb nõu pidada ka juhul kui sümptomid on küll taandunud, kuid mitte täielikult kontrolli alla saadud.

Seda ravimit ei tohi kasutada pidevalt üle 3 kuu, ilma arstiga nõu pidamata.

Enne selle ravimi kasutamist tuleb arstiga nõu pidada järgmistel juhtudel:

- kui samaaegselt kasutatakse teisi glükokortikosteroidide, nt tablette, kreemi, salvi, astmaravimeid, sarnast ninaspreid või silma-/ninatilku;
- kui esineb ninakäikude või ninakõrvalkoobaste põletik;
- kui hiljuti on olnud ninatrauma või ninaoperatsioon või esinevad haavandid ninas.

Pikaajaline ravi nasaalsete glükokortikosteroidide soovitatust suuremate annustega võib viia kliiniliselt olulise neerupealiste supressiooni tekkeni. Kui on tõendeid soovitatust suuremate annuste kasutamisest, võib kaaluda süsteemse glükokortikosteroidi täiendavat manustamist stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide puhul.

Olulisi koostoimeid võib esineda flutikasoonpropionaadi ja tsütokroom P450 3A4 ensüümsüsteemi inhibiitorite vahel, nt ketokonasool ja proteaasi inhibiitorid, nt ritonaviir ja kobitsistaat. Selle tulemusel võib suurendada flutikasoonpropionaadi süsteemne ekspositsioon (vt lõik 4.5).

Nasaalsete glükokortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida süsteemsed toimed, eriti pikaajalisel suurte annuste kasutamisel. Need toimed tekivad väiksema tõenäosusega kui suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamise korral ning need võivad erineda patsientide ja erinevate glükokortikosteroidpreparaatide vahel. Võimalikud süsteemsed toimed on järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste pärssimine, kasvupeetus lastel ja noorukitel ning veel harvem esinevad psühholoogilised või käitumuslikud toimed, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, milleks võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused nagu

tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Bensalkooniumkloriid võib põhjustada ninas ärritust või turset, eriti pikaajalisel kasutamisel (vt lõik 5.3).

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tavatingimustes saavutatakse pärast intranasaalset manustamist flutikasoonpropionaadi väga madal plasmakontsentratsioon, sest toimub ulatuslik esmane maksapassaaž ja ravimil on kõrge süsteemne soole- ja maksakliirens, mida vahendab tsütokroom P450 3A4. Seetõttu ei teki flutikasoonpropionaadil teiste ravimitega kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega suurendab eeldatavalt süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleks vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

Ravimite koostoimete uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et ritonaviir (tugev tsütokroom P450 3A4 inhibiitor) 100 mg kaks korda ööpäevas, võib suurendada flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni sadu kordi, mis viib seerumi kortisooli taseme märkimisväärse languseni. Turuletulekujärgselt on kirjeldatud kliiniliselt olulisi süsteemseid häireid, nt Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist. Seda kombinatsiooni tuleb võimalusel vältida, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab glükokortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski.

Teised tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid tekitavad flutikasoonpropionaadi ebaolulise (erütromütsiin) ja kerge (ketokonasool) süsteemse ekspositsiooni tõusu ilma seerumi kortisooli kontsentratsiooni olulise languseta. Sellele vaatamata tuleb tugevatoimeliste tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasooliga) koosmanustamisel olla ettevaatlik, sest esineb potentsiaalne oht flutikasoonpropionaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemisele.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed flutikasoonpropionaadi kasutamise ohutuse kohta raseduse ajal. Kortikosteroidide manustamine tiinetele loomadele võib põhjustada loote arenguhäireid, sh huule-suulaelõhet ja emakasisest kasvupeetust. Seega on olemas vähene oht sarnaste toimete tekkeks inimlootel. Tuleks siiski märkida, et lootekahjustused loomadel tekivad suhteliselt suurte süsteemsete kontsentratsioonide korral; paiksel ninna manustamisel saavutatakse minimaalne süsteemne toime (vt lõik 5.3).

Sarnaselt teistele ravimitele, tuleb selle ravimi kasutamisel raseduse ajal eelnevalt veenduda, et ravimi kasulikud toimed kaaluksid üles selle võimalikud ohud. Seetõttu tuleb enne ravimi kasutamist raseduse ajal nõu pidada arstiga.

Imetamine

Flutikasoonpropionaadi imendumist rinnapiima ei ole uuritud. Flutikasoonpropionaadi subkutaansel manustamisel tiinetele laborirottidele tuvastati mõõdetav plasmakontsentratsioon ning flutikasoonpropionaadi eritumine piima. Samas, manustades ravimit ninna, ei leitud primaatidel ravimit plasmast ning seetõttu on ebatõenäoline ka see, et ravim oleks määratav piimas.

Kui seda ravimit kasutada rinnaga toitvatel emadel tuleb eelnevalt hinnata ravi kasulikku toimet võrreldes võimalike riskidega emale ja lapsele. Enne ravimi kasutamist rinnaga toitmise ajal tuleb nõu pidada arstiga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed flutikasooni toimest inimese fertiilsusele.

4.7. Toime reaktsiooni kiirusele

Ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini tekkiv kõrvaltoime pärast ravimi manustamist on ninaverejooks; kuid enamusel juhtudest on see kergemat tüüpi ja lõpeb iseenesest. Kõige tõsisemad kõrvanähud on anafülaksia/anafülaktilised reaktsioonid, bronhospasm ja nina vaheseina perforatsioon.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($> 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ning väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud. Kliiniliste uuringute andmetest on saadud kõrvaltoimed, mis esinevad väga sageli, sageli ja aeg-ajalt. Harva ja väga harva esinevad kõrvaltoimed on saadud spontaansetest teadetest. Arvesse ei ole võetud andmeid platseeborühmadest, sest kõrvaltoimete esinemissagedus oli võrreldav aktiivravi saavate patsientide rühmaga.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaksia/anafülaktilised reaktsioonid, bronhospasm, nahalööve, näo- või keeleturse.	Väga harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu, ebameeldiv maitse ja lõhn	Sage
<i>Silma kahjustused</i>	glaukoom, silmasisese rõhu tõus, katarakt	Väga harv
	nägemise ähmastumine	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	ninaverejooks	Väga sage
	kuivus ja ärritus ninas ja kurgus.	Sage
	ninavaheseina perforatsioon	Väga harv
	ninahaavand	Teadmata

Mõnedel ninna manustatavatel kortikosteroididel võivad avalduda süsteemsed toimed, eriti kui ravimit on määratud suurtes annustes pikaks ajaks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Kortikosteroidide suurte annuste inhaleerimine või suukaudne manustamine pika aja jooksul võib põhjustada neeru- ja südamefunktsiooni ajutise pärssimise.

Puuduvad andmed selle ravimi ägeda või kroonilise üleannustamise kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nasaalsed preparaadid, kortikosteroidid;
ATC-kood. R01AD08

Toimemehhanism

Flutikasoonpropionaat on tugeva põletikuvastase toimega glükokortikosteroid, toimides glükokortikoidretseptorite kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Flutikasoonpropionaadi ninna manustamisel (200 mikrogrammi/ööpäevas) ei muutunud 24 h seerumi kortisooli AUC märkimisväärselt, võrreldes platseeboga (suhe 1,01, 90% CI 0,9...1,14).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi mitmed randomiseeritud, platseebokontrolliga kliinilised uuringud, et uurida flutikasoonpropionaadi ninasprei (200 mikrogrammi üks kord ööpäevas) kasutamist sesoonse ja aastaringse allergilise riniidiga täiskasvanud patsientidel ning kaks uuringut, kus uuriti siinuste ebamugavus- ja rõhumistunnet, mis on seotud allergilise riniidiga kaasuva ninakinnisusega ≥ 12 -aastastel patsientidel.

Platseeboga võrreldes parandas flutikasoonpropionaadi ninasprei oluliselt nina- (sisaldas rinorröad, ninakinnisust, aevastamist ja ninasügelust) ja silmasümptomeid (silmade sügelus, pisaravool ja punetus) ($p < 0,05$). Efektiivsus püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Ravi teiseks nädalaks vähenes mõlemas uuringus siinuste valu ja rõhumistunde skoor oluliselt platseeboga võrreldes ja ravi esimesel nädalal ühes uuringus ($p < 0,05$).

Flutikasoonpropionaadiga läbi viidud 22 kliinilise uuringu *post-hoc* analüüs näitas, et ravitoime algab 12 tunni jooksul ning mõnedel patsientidel ka 2...4 tunni jooksul pärast flutikasoonpropionaadi ninasprei manustamist.

Sesoonse allergilise riniidi sümptomite avaldumise ärahoidmist hinnati ≥ 12 -aastate patsientidega läbi viidud kahes flutikasoonpropionaadi ninasprei (200 mikrogrammi üks kord ööpäevas) uuringus. Flutikasoonpropionaadi ninaspreid võrreldi dinaatriumkromoglükaadi 2% ninasprei vesilahusega (uuring 1) või kombinatsiooniga flutikasoonpropionaadi ninaspreist ja suukaudsest tsetirisiinist (10 mg ööpäevas) (uuring 2). Mõlemad olid topeltpimedad, paralleelgruppidega uuringud. Flutikasoonpropionaadi ninaspreiga ravitud patsientidel oli oluliselt rohkem sümptomitevabu päevi (nt nad ei aevastanud, ei esinenud rinorröad, ninakinnisust ega sügelust) võrreldes dinaatriumkromoglükaadi raviga ($p < 0,01$). Kahe ravigrupi vahel puudus erinevus silmasümptomite leevendamisel. Ei täheldatud olulisi erinevusi flutikasoonpropionaadi ninasprei pluss suukaudse tsetirisiinist ja ainult flutikasoonpropionaadi ninasprei vahel.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flutikasoonpropionaadi ninasisesel manustamisel järgselt annuses 200 mikrogrammi ööpäevas oli püsitingimustes maksimaalne plasmakontsentratsioon minimaalne ($< 0,01$ ng/ml). Kõrgeim C_{max} väärtus oli 0,017 ng/ml. Otsene imendumine ninast praktiliselt puudub vähese vesilahustuvuse tõttu ning suurem osa annusest neelatakse lõpuks alla. Suukaudsel manustamisel on süsteemne toime $< 1\%$ vähese imendumise tõttu seedetraktist ja ulatusliku presüsteemse metabolismi tõttu. Seetõttu on süsteemne omastatavus, mis tuleneb nii ninasisesest kui suukaudselt allaneelatud koguse imendumisest, ebaoluline.

Jaotumine

Flutikasoonpropionaadil on ulatuslik jaotusmaht püsikontsentratsiooni tingimustes (ligikaudu 318 l). Siduvus plasmavalkudega on suhteliselt suur (91%).

Biotransformatsioon

Flutikasoonpropionaat elimineeritakse organismist kiiresti, peamiselt metaboliseeritakse maksas tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4 poolt inaktiivseks karboksüülhappeks. Alla neelatud flutikasoonpropionaat allub ulatuslikule esmasele maksapassaažile. Ettevaatus on vajalik samaaegsel CYP3A4 inhibiitorite (ketokonasool, ritonaviir) manustamisel, kuna nad võivad suurendada flutikasooni süsteemset toimet.

Eritumine

Intravenoosel flutikasoonpropionaadi manustamisel annustes 250...1000 mikrogrammi kiireneb eliminatsioon lineaarselt, seda iseloomustab suur plasma kliirens (Cl=1,1 l/min). Maksimaalne plasmakontsentratsioon langeb ligikaudu 98% 3...4 tunni jooksul ja ainult madalad plasmakontsentratsioonid olid seotud 7,8 h terminaalise poolväärtusajaga. Neerukliirens on <0,2%, vähem kui 5% elimineeritakse metaboliit karboksüülhappena.

Põhiliselt elimineeritakse flutikasoon ja tema metaboliidid sapiga.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Loomadel läbi viidud toksikoloogilistes uuringutes, sh reproduktsiooni ja arengutoksikoloogia uuringud, on näidatud tugevatoimeliste kortikosteroidide ravimklassile tüüpilisi toimeid, ja seda ainult annustes, mis oluliselt ületavad terapeutiliseks kasutamiseks soovitatavad annused. Uuemaid toimeid ei ole korduvtoksilisuse uuringutes avastatud.

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei oma flutikasoon mutageenset ega kasvajalist aktiivsust närilistel. Loomudelites osutus mitteärritavaks ja sensitiivsust mittetekitavaks.

Saadaolevad prekliinilised loomandmed näitavad, et annustes, mis ületavad kliinilise terapeutilise annuse, võib korduvalt ninakaudu manustatav bensalkooniumkloriid tekitada skvamoosrakulist metaplaasiat, rips- ja karikrakkude arvu vähenemist ja vähendada lima sekretsiooni, eeskätt ninalimaskesta piirkonnas, kus paikset manustatud aine kontsentratsioon on kõige kõrgem. Lisaks näitavad kogutud kliinilised andmed, et bensalkooniumkloriidi lühiajaline sisse hingamine võib tekitada bronhide ahenemist astmaatikutel ja korduval kasutamisel paradoksaalselt bronhokonstriksiooni raske astmaga patsientidel. Kliinilistes uuringutes ei ole kõrvaltoimeid nina ripsepiteelile ja limaskestale näidatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Veevaba glükoos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkarmelloos
Fenüületüülalkohol
Bensalkooniumkloriid
Polüsorbaat 80
Puhastatud vesi

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikusaeg

120 mõõdetud pihustusannust: 3 aastat.

60 mõõdetud pihustusannust: 2 aastat.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Marevaik-kollane klaaspudel, mis on varustatud mõõtepumbaga, mis koosneb plastikust, kummist ja metallikomponentidest, polüpropüleenist ninaotsiku ja polüpropüleenist tolmukattega.

Igas pudelis on 60 mõõdetud pihustusannust, kogu pudeli sisu on mitte alla 7 g või 120 mõõdetud pihustusannust, kogu pudeli sisu on mitte alla 14.0 g.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Dungarvan Limited
Knockbrack
Dungarvan
Co Waterford
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

878315

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021