

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluticasonpropionaat Basic Pharma, 50 microgram/dosis, neusspray, suspensie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verstuiving bevat 50 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstoffen met bekend effect: benzalkoniumchloride. Bevat 20 microgram benzalkoniumchloride per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie

Witte, ondoorzichtige suspensie

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis en niet-seizoensgebonden rhinitis.

Fluticasonpropionaat Basic Pharma is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en bij kinderen van 4 tot 12 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Fluticasonpropionaat Basic Pharma is uitsluitend geschikt voor intranasale toediening. Vermijd oogcontact.

#### Dosering

##### *Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is eenmaal daags twee verstuivingen in elk neusgat, bij voorkeur 's ochtends. In sommige gevallen kan tweemaal daags twee verstuivingen in elk neusgat nodig zijn. De maximale dagelijkse dosis is vier verstuivingen per neusgat.

##### *Pediatische patiënten*

##### *Kinderen van 4 tot 12 jaar*

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één verstuiving in elk neusgat, bij voorkeur 's ochtends. In sommige gevallen kan tweemaal daags één verstuiving in elk neusgat nodig zijn. De maximale dagelijkse dosis is twee verstuivingen per neusgat.

#### *Kinderen onder de 4 jaar*

Fluticasonpropionaat Basic Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 4 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

#### *Oudere patiënten*

De normale dosering voor volwassenen is van toepassing.

Voor een goede therapeutische werking is regelmatig gebruik essentieel. Het uitblijven van een onmiddellijk effect moet aan de patiënt worden uitgelegd, aangezien het maximale effect pas na 3 tot 4 dagen behandeling kan worden bereikt.

#### Wijze van toediening

Schudden voor gebruik.

Vóór het eerste gebruik van een nieuwe flacon, of als de flacon enige tijd niet is gebruikt, moet de flacon worden klaargemaakt door te pompen tot er een fijne spray ontstaat.

Om de spray te gebruiken, plaatst u het neusstuk in het ene neusgat terwijl het andere gesloten is, en zorgt u ervoor dat het neusstuk van het neustussenschot af gericht is. Spray in het neusgat terwijl u inademt en adem vervolgens uit door de mond.

Na elk gebruik moet de pomp worden schoongemaakt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Maximale verlichting wordt mogelijk pas bereikt na 3 tot 4 dagen behandeling.

Lokale infecties: infecties van de neusluchtwegen moeten op de juiste manier worden behandeld, maar vormen geen specifieke contra-indicatie voor behandeling met intranasaal fluticasonpropionaat.

Hoewel Fluticasonpropionaat Basic Pharma in de meeste gevallen seizoensgebonden allergische rhinitis onder controle houdt, kan een abnormaal zware blootstelling aan zomerallergenen in bepaalde gevallen een passende aanvullende therapie noodzakelijk maken.

Behandeling met hogere doses nasale corticosteroiden dan aanbevolen, kan leiden tot klinisch significante bijniersuppressie. Als er aanwijzingen zijn dat doses hoger dan aanbevolen worden gebruikt, moet aanvullende systemische behandeling met corticosteroiden worden overwogen tijdens perioden van stress of electieve chirurgie (zie rubriek 5.1 voor gegevens over intranasaal fluticasonpropionaat).

Tijdens postmarketinggebruik werden klinisch significante geneesmiddelinteracties beschreven bij patiënten die zowel fluticasonpropionaat als ritonavir gebruikten. Gelijktijdig gebruik resulteerde in systemische bijwerkingen van corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie. Daarom dient gelijktijdig gebruik te worden vermeden, tenzij het mogelijke

voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het overschakelen van patiënten van behandeling met systemische steroiden naar Fluticasonpropionaat Basic Pharma als er enige reden is om aan te nemen dat hun bijnierfunctie verminderd is.

Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral bij hoge doses die gedurende langere perioden worden voorgeschreven. Deze effecten treden veel minder vaak op dan bij orale corticosteroidenpreparaten en kunnen variëren bij individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroidenpreparaten. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en, in zeldzame gevallen, cataract, glaucoom en een reeks psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Groeivertraging is gemeld bij kinderen die sommige nasale corticosteroiden kregen in goedgekeurde doses (zie pediatrie informatie).

Visusstoornissen kunnen worden gemeld bij systemisch en lokaal gebruik van corticosteroiden. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, moet worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), welke zijn gemeld na gebruik van systemische en lokale corticosteroiden.

Fluticasonpropionaat Basic Pharma bevat 20 microgram benzalkoniumchloride per dosis. Langdurig gebruik kan oedeem van het neusslijmvlies veroorzaken.

#### Pediatrie patiënten

Mogelijke systemische effecten zijn onder meer groeiachterstand bij adolescenten en depressie of agressie.

Groeivertraging is gemeld bij kinderen die sommige nasale corticosteroiden kregen in goedgekeurde doses. Het wordt aanbevolen om de lengte van kinderen die langdurig met nasale corticosteroiden worden behandeld regelmatig te controleren (bijv. via stadiometrie). Als er een vermoeden bestaat van een langzame groei, moet de therapie worden herzien met als doel de dosis nasale corticosteroiden, indien mogelijk, te verlagen tot de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle blijven. Bovendien moet worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een kinderarts.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na intranasale toediening, als gevolg van een uitgebreid first-pass metabolisme en hoge systemische klaring gemedieerd door cytochroom P450 3A4 in de darmen en de lever. Daarom zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties die worden gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk.

Gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers, waaronder cobicistat-bevattende producten, verhoogt naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden, in welk geval patiënten gecontroleerd moeten worden op systemische bijwerkingen van corticosteroiden.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, verhoogde ritonavir (een zeer krachtige cytochroom P450 3A4-remmer) 100 mg tweemaal daags significant de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat, resulterend in aanzienlijk verlaagde serumcortisolconcentraties. Tijdens postmarketinggebruik werden klinisch significante geneesmiddelinteracties waargenomen bij patiënten die ritonavir samen met intranasaal of geïnhaleerd fluticasonpropionaat gebruikten. Gelijktijdig gebruik resulteerde in systemische bijwerkingen van corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico van systemische bijwerkingen van corticosteroiden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Andere remmers van CYP3A4 produceren verwaarloosbare (erytromycine) en geringe (ketoconazol) verhogingen van de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat zonder noemenswaardige verlagingen van de serumcortisolconcentraties. Combinaties dienen te worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden, in welk geval patiënten gecontroleerd moeten worden op systemische bijwerkingen van corticosteroiden.

Treatment	Fluticason		Cortisol
	$C_{max}$ (pg/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (pg.u/ml)	Ratio AUC <sub>24</sub> (behandeling/placebo)
Fluticason (200 µg intranasaal)	12	8	1,03 (90% BI 0,82 – 1,29)
+ erytromycine (500 mg tweemaal daags)	15	55	0,98 (90% BI 0,80 – 1,20)
+ ketoconazol (200 mg eenmaal daags)	44	162	0,93 (90% BI 0,75 – 1,14)
+ ritanovir (100 mg tweemaal daags)	318	3103	0,14 (90% BI 0,11 – 0,18)

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er is geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van fluticasonpropionaat bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben aangetoond dat fluticasonpropionaat aangeboren misvormingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). De systemische concentraties van fluticason na inademing zijn echter erg laag en de placenta is een rijke bron van enzymen die corticosteroiden kunnen metaboliseren. Daarom is klinisch significante blootstelling van het embryo of de foetus onwaarschijnlijk.

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur het gebruik van Fluticasonpropionaat Basic Pharma tijdens de zwangerschap te vermijden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of fluticasonpropionaat/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Subcutane toediening van fluticasonpropionaat aan ratten veroorzaakte meetbare plasmaspiegels en aanwijzingen voor fluticasonpropionaat in de melk. Na intranasale toediening worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling van de zogende vrouw aan fluticasonpropionaat verwaarloosbaar is.

Fluticasonpropionaat kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fluticasonpropionaat Basic Pharma heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Visusstoornissen zijn gemeld bij intranasaal gebruik van fluticasonpropionaat. Patiënten met wazig zien of andere visuele stoornissen moeten worden gewaarschuwd activiteiten als autorijden en het bedienen van machines te vermijden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerking die optreedt na toediening is epistaxis; de meeste gevallen zijn echter niet ernstig van aard en zelflimiterend. De meest ernstige bijwerkingen zijn anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasmen en perforatie van het nasale septum.

Zeer vaak voorkomende en vaak voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen bepaald op basis van gegevens uit klinische onderzoeken. Zeer zeldzame bijwerkingen werden over het algemeen bepaald op basis van spontane postmarketinggegevens. Bij het toekennen van frequenties voor bijwerkingen werd geen rekening gehouden met de achtergrondcijfers in placebogroepen. Bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem orgaanklasse en geclassificeerd volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasmen, huiduitslag, gezichts- of tongoedeem	

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, onaangename smaak, onaangename geur		
Oogaandoeningen			*Glaucoom, toegenomen intraoculaire druk, cataract	Wazig zien (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Bloedneus	Droge neus, geïrriteerde neus, droge keel, geïrriteerde keel	Perforaties van het neusseptum **	Neusulcera

\* Bijwerkingen na langdurige behandeling spontaan verzameld tijdens postmarketingervaring.

\*\* Klasse-effect: gerapporteerd na gebruik van intranasale corticosteroiden.

Systemische effecten van sommige nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral wanneer ze gedurende langere perioden in hoge doses worden voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Systemische effecten van sommige nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral wanneer ze gedurende langere perioden in hoge doses worden voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Groeivertraging is gemeld bij kinderen die sommige nasale corticosteroiden kregen in goedgekeurde doses (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van acute of chronische overdosering met intranasaal fluticasonpropionaat. Intranasale toediening van 2 mg fluticasonpropionaat tweemaal daags gedurende zeven dagen aan gezonde menselijke vrijwilligers heeft geen effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-asfunctie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Neuspreparaten, corticosteroiden, ATC-code: R01AD08

### Werkingsmechanisme

Fluticasonpropionaat heeft een krachtige ontstekingsremmende werking, maar de systemische activiteit was niet kwantificeerbaar bij intranasale toediening.

### Farmacodynamische effecten

Fluticasonpropionaat veroorzaakt weinig of geen onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as na intranasale of topicale (dermale) toediening.

Na intranasale toediening van fluticasonpropionaat (200 microgram/dag) werd geen significante verandering in de 24-uurs serumcortisol-AUC gevonden in vergelijking met placebo (ratio 1,01, 90% BI 0,9-1,14).

### Pediatrische patiënten

In een 1 jaar durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepsgroei bij prepuberale kinderen van 3 tot 9 jaar (56 patiënten die intranasaal fluticasonpropionaat kregen en 52 die placebo kregen) was er geen statistisch significant verschil in groeisnelheid waargenomen bij patiënten die intranasaal fluticasonpropionaat (200 microgram per dag neusspray) kregen in vergelijking met placebo. De geschatte groeisnelheid gedurende één jaar behandeling was 6,20 cm/jaar (SE = 0,23) in de placebogroep en 5,99 cm/jaar (SE = 0,23) in de fluticasonpropionaat-groep; het gemiddelde verschil tussen behandelingen in groeisnelheid na één jaar was 0,20 cm/jaar (SE = 0,28, 95% BI = -0,35, 0,76). Er werd geen bewijs van klinisch relevante veranderingen in de HPA-asfunctie of botmineraaldichtheid waargenomen, zoals beoordeeld door respectievelijk 12 uur urinaire excretie van cortisol en dual-energy röntgenabsorptiometrie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na intranasale toediening van fluticasonpropionaat (200 microgram/dag) waren de maximale plasmaconcentraties bij steady-state bij de meeste proefpersonen niet kwantificeerbaar (<0,01 ng/ml). De hoogste waargenomen  $C_{max}$  was 0,017 ng/ml. Directe opname in de neus is verwaarloosbaar vanwege de lage oplosbaarheid in water waarbij het grootste deel van de dosis uiteindelijk wordt ingeslikt. Bij orale toediening is de systemische blootstelling <1% als gevolg van slechte absorptie en presysteemisch metabolisme. De totale systemische absorptie als gevolg van zowel nasale als orale absorptie van de ingeslikte dosis is daarom verwaarloosbaar.

### Distributie

Fluticasonpropionaat heeft een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 318 l). De plasma-eiwitbinding is matig hoog (91%).

### Biotransformatie

Fluticasonpropionaat wordt snel uit de systemische circulatie geklaard, voornamelijk door metabolisme in de lever, door het cytochroom P450-enzym CYP3A4 tot een inactieve carboxylzuurmetaboliet. Doorgeslikt fluticasonpropionaat is ook onderhevig aan een uitgebreid first-pass metabolisme. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-

remmers zoals ketoconazol en ritonavir, aangezien er een kans bestaat op een verhoogde systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

### Eliminatie

De eliminatiesnelheid van intraveneus toegediend fluticasonpropionaat is lineair over het doseringsbereik van 250-1000 microgram en wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (CL = 1,1 l/min). Piekplasmaconcentraties worden binnen 3-4 uur met ongeveer 98% verlaagd en alleen lage plasmaconcentraties werden in verband gebracht met de terminale halfwaardetijd van 7,8 uur. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar (< 0,2%) en minder dan 5% als de carboxylzuurmetabooliet.

De belangrijkste eliminatieroute is de uitscheiding van fluticasonpropionaat en zijn metaboolieten.

### **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologische studies bij dieren, waaronder reproductie- en ontwikkelingstoxicologische studies, hebben klasse-effecten aangetoond die kenmerkend zijn voor een krachtig corticosteroid, en deze alleen bij doses die aanzienlijk hoger zijn dan die welke voor therapeutisch gebruik worden voorgesteld. Bij toxiciteitstests met herhaalde doses werden geen nieuwe effecten geïdentificeerd.

Fluticasonpropionaat vertoont geen mutagene activiteit in vitro en in vivo en vertoont geen tumorverwekkend potentieel bij knaagdieren. Het is zowel niet-irriterend als niet-sensibiliserend in diermodellen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride

Glucose

Microkristallijne cellulose (E460i) en carmellose-natrium (E466)

Fenylethylalcohol

Polysorbaat 80 (E433)

Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 30 maanden

Geopend: 3 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Rechttop bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**



Witte, polypropyleen flacon met een polyethyleen/polypropyleen/ethyleenvinylacetaat spraypomp.  
Verpakkingsgrootten: 60, 120, 360 (3 x 120) en 150 verstuivingen.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Basic Pharma Manufacturing B.V.  
Burgemeester Lemmensstraat 352  
6163 JT Geleen

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 125866

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2021

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**