1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flixonase 50 microgram per dosis, neusspray suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis bevat:
50,0 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstoffen: Flixonase neusspray bevat 20 microgram benzalkoniumchloride per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie

Witte suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flixonase neusspray is geïndiceerd voor profylaxe en behandeling van allergische rhinitis en rhinitis vasomotorica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Flixonase neusspray is uitsluitend geschikt voor intranasale toediening.

Voor een goede therapeutische werking is regelmatig gebruik essentieel. Het kan echter drie tot vier dagen duren voordat de behandeling het maximale effect heeft bereikt. De afwezigheid van een onmiddellijk effect moet aan de patiënt worden uitgelegd.

Contact met de ogen moet worden vermeden.

Dosering

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Eenmaal daags 2 verstuivingen in ieder neusgat, bij voorkeur 's morgens. In sommige gevallen kan het nodig zijn de dosis te verhogen tot tweemaal daags 2 verstuivingen in ieder neusgat. De maximale dagelijkse dosis is 4 verstuivingen in ieder neusgat.

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Eenmaal daags 1 verstuiving in ieder neusgat, bij voorkeur 's morgens. In sommige gevallen kan het nodig zijn de dosis te verhogen tot tweemaal daags 1 verstuiving in ieder neusgat. De maximale dagelijkse dosis is 2 verstuivingen in ieder neusgat.

Kinderen jonger dan 4 jaar

Flixonase neusspray wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere patiënten

Het is niet nodig de dosering bij deze patiënten aan te passen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd over het juiste gebruik van de neusspray.

Wijze van toediening
Voor gebruik de neusspray goed schudden.
Voor het gereedmaken van de neusspray houdt u deze rechtop en terwijl u het neusstukje van u af houdt, spuit u in de lucht. Dit doet u door het beschermkapje te verwijderen en uw wijs- en middelvinger op de vleugels van het neusstuk te leggen. Ondersteun de onderkant van het flesje met uw duim en druk de vleugels van het neusstuk naar beneden waardoor u in de lucht spuit. Voor het eerste gebruik of indien u de neusspray een paar dagen niet heeft gebruikt, drukt u het neusvleugeltje net zo vaak naar beneden totdat er een wolkje uit het neusstukje komt. U moet de neusspray minstens eenmaal per week schoonmaken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lokale infectie: infecties van de neusluchtwegen dienen adequaat behandeld te worden maar vormen geen specifieke contra-indicatie tegen het gebruik van intranasaal fluticasonpropionaat.

Het kan drie tot vier dagen duren voor het maximale effect van Flixonase bereikt is.

Het overschakelen van patiënten van een systemische behandeling met corticosteroïden op een behandeling met Flixonase dient voorzichtig te gebeuren, in het bijzonder wanneer vermoed wordt dat de bijnierfunctie van deze patiënten gestoord is.

Hoewel de meeste gevallen van seizoensgebonden allergische rhinitis met Flixonase onder controle gebracht kunnen worden, kan een additionele behandeling geïndiceerd zijn in geval van een abnormaal zware belasting met zomerallergenen.

Tijdens post-marketing gebruik zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties beschreven bij patiënten die fluticasonpropionaat en ritonavir gebruikten. Dit resulteerde in systemische corticosteroïdeffecten inclusief Cushing's syndroom en adrenale suppressie. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en ritonavir worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen.

Systemische effecten van nasale corticosteroïden kunnen voorkomen, in het bijzonder bij hoge doseringen die gedurende langere perioden worden voorgeschreven. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroïden en kunnen variëren bij individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroïdpreparaten. Potentiële systemische effecten kunnen leiden tot Cushing-syndroom, Cushing-achtige symptomen, bijnierschorssuppressie, groeionderdrukking bij kinderen en adolescenten, cataract, glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen).

Groeiremming is gemeld bij kinderen die bepaalde nasale corticosteroïden kregen toegediend binnen de geregistreerde doseringen. Er wordt aanbevolen de lengte van kinderen die langdurige behandeling met nasale corticosteroïden krijgen, regelmatig te controleren. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw beoordeeld te worden met het doel de dosering van de nasale corticosteroïden zo mogelijk te reduceren tot de laagste dosering, waarbij een effectieve controle van de symptomen kan worden gehandhaafd. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt naar een pediatrische specialist te verwijzen.

Behandeling met hogere dan aanbevolen doseringen nasale corticosteroïden kan resulteren in een klinisch significante bijniersuppressie. Indien er bewijs is dat er hogere dan aanbevolen doseringen worden gebruikt, dient additionele systemische corticosteroïdtherapie te worden overwogen tijdens periodes van stress of electieve chirurgie (zie rubriek 5.1 voor gegevens over intranasaal fluticasonpropionaat).

Visusstoornis
Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Hulpstoffen
Dit middel bevat 20 microgram benzalkoniumchloride per dosis.
Benzalkoniumchloride kan bronchospasmen veroorzaken, vooral bij patiënten met astma. Langdurig gebruik kan oedeem van het neusslijmvlies veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onder normale omstandigheden worden erg lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat na intranasale dosering bereikt. Dit komt door het extensieve first-pass metabolisme en de hoge systemische klaring door tussenkomst van cytochroom P450 3A4 in lever en darm. Daarom zijn klinisch significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Een geneesmiddeleninteractiestudie met gezonde proefpersonen toonde aan dat ritonavir (een zeer sterke cytochroom-P450 3A4-remmer) de plasmaconcentratie van fluticasonpropionaat sterk kan verhogen, resulterend in opvallend verminderde cortisolconcentraties in het serum. Tijdens post-marketing gebruik zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties beschreven bij patiënten die intranasaal of geïnhaleerd fluticasonpropionaat en ritonavir gebruikten. Dit resulteerde in systemische corticosteroïdeffecten waaronder Cushing's syndroom en adrenale suppressie. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en ritonavir worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen.

Studies toonden aan dat andere remmers van cytochroom P450 3A4 een verwaarloosbare (erythromycine), resp. een kleine (ketoconazol) toename in systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat bewerkstelligen zonder merkbare vermindering in cortisolconcentraties in het serum. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig potentiële cytochroom-P450 3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol) worden toegediend, daar de mogelijkheid bestaat van een toegenomen systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

	Fluticason		Cortisol
Behandeling	C_{max} (pg/ml)	AUC_{0-t} (pg.u/ml)	ratio AUC24 (behandeling/placebo)
Fluticason (200 µg intranasaal)	12	8	1,03 (90% BI 0,82-1,29)
+ erythromycine (500 mg bd)	15	55	0,98 (90% BI 0,80-1,20)
+ ketoconazol (200 mg qd)	44	162	0,93 (90% BI 0,75-1,14)
+ ritonavir (100 mg bid)	318	3103	0,14 (90% BI 0,11-0,18)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van fluticasonpropionaat tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Bij dierproeven zijn corticosteroïden teratogeen gebleken. Bij voortplantingsstudies treden de typische effecten van sterk werkzame corticosteroïden op bij hoge systemische belastingen; bij lokale intranasale toediening is deze systemische belasting minimaal. Niettemin dienen, bij gebruik van Flixonase (evenals bij andere geneesmiddelen) tijdens de zwangerschap, de voordelen afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's van het product.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fluticasonpropionaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn aanwijzingen dat bij zogende ratten fluticasonpropionaat in de moedermelk wordt aangetroffen wanneer fluticasonpropionaat meetbaar is in het plasma, na subcutane toediening. Na intranasale toediening van de aanbevolen doseringen fluticasonpropionaat zijn de plasmaconcentraties echter zeer laag. Gebruik van fluticasonpropionaat bij vrouwen die borstvoeding geven kan alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke nadelen voor het kind.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat van fluticasonpropionaat geen effect hierop wordt verwacht.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder beschreven per systeem orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 - < 1/10), soms (≥ 1/1.000 - < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000) inclusief incidentele meldingen. De bijwerkingen zeer vaak, vaak en soms zijn verkregen uit data van klinische studies. Het placebo-effect is hierin niet meegenomen. Bijwerkingen die zelden en zeer zelden voorkomen zijn verkregen uit postmarketing spontane gegevens. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties,	zeer zelden

	anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasmen, huiduitslag, gezichts- of tongoedeem	
Endocriene aandoeningen	systemische effecten van sommige nasaal toegediende corticosteroïden kunnen voorkomen, met name wanneer gedurende een langdurige periode hoge doses worden gebruikt	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	er is groeiachterstand gemeld bij kinderen en adolescenten die intranasaal corticosteroïden kregen	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, onaangename smaak, onaangename geur Onaangename smaak, onaangename geur en hoofdpijn zijn ook gemeld bij andere neussprays.	vaak
Oogaandoeningen	glaucoom, toegenomen intra-oculaire druk, cataract. Deze bijwerkingen zijn spontaan gemeld na landurige behandeling. wazig zien (zie rubriek 4.4)	zeer zelden niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	bloedneus droge neus, geïrriteerde neus, droge keel, geïrriteerde keel Droogheid en irritatie van neus en keel en bloedneus zijn ook gemeld bij andere neussprays. perforaties van het neusseptum neusulcera Klasse-effect: na gebruik van intranasale corticosteroïden zijn perforaties van het neusseptum gemeld.	zeer vaak vaak zeer zelden niet bekend

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.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er zijn geen gegevens van patiënten beschikbaar over de effecten van acute of chronische overdosering met intranasaal fluticasonpropionaat. Intranasale toediening van 2 mg fluticasonpropionaat tweemaal daags gedurende 7 dagen bij gezonde vrijwilligers bleek geen effect op het functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as te hebben.

Behandeling

Behandeling met hogere dan aanbevolen doseringen nasale corticosteroïden gedurende langere perioden kan leiden tot tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie.

Bij deze patiënten moet de behandeling met fluticasonpropionaat worden gecontinueerd met een dosering die afdoende is om de symptomen onder controle te houden. De bijnierfunctie zal na een paar dagen herstellen en kan door meting van plasmacortisol worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij allergische rhinitis, ATC-code: R01AD08.

Werkingsmechanisme

Fluticasonpropionaat heeft een krachtige anti-inflammatoire werking, maar wanneer het plaatselijk op de nasale mucosa wordt gebruikt heeft het geen waarneembare systemische activiteit.

Farmacodynamische effecten

Na intranasale of topicale (dermale) toediening veroorzaakt fluticasonpropionaat weinig of geen hypothalamus-hypofyse-bijnier-systeemsuppressie.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een 1 jaar durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde groeistudie bij kinderen in de prepuberteit met een leeftijd van 3 tot 9 jaar (56 patiënten kregen intranasaal fluticasonpropionaat en 52 kregen placebo) werd geen statistisch significant verschil in groeisnelheid waargenomen bij patiënten die intranasaal fluticasonpropionaat kregen (200 microgram per dag als neusspray) vergeleken met placebo. De geschatte groeisnelheid gedurende een 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 in groeisnelheid tussen de behandeling na één jaar was 0,20 cm/jaar (SE = 0,28, 95% BI = -0,35, 0,76). Er werd geen bewijs voor klinisch relevante veranderingen in de HPA-asfunctie of mineraaldichtheid in de botten waargenomen na onderzoek via respectievelijk 12-uurs urinecortisoluitscheiding en via absorptiometrie met duale energie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intranasale dosering van fluticasonpropionaat (200 microgram/dag) waren bij de meeste proefpersonen de steady-state maximum plasmaconcentraties niet meetbaar (< 0,01 ng/ml). De hoogste waargenomen C_{max} was 0,017 ng/ml. Directe absorptie in de neus is verwaarloosbaar dankzij de lage wateroplosbaarheid van het grootste gedeelte van de eventueel ingeslikte dosering. De absolute orale biologische beschikbaarheid is verwaarloosbaar (minder dan 1%) door een combinatie van niet volledige absorptie uit het maagdarmkanaal en een uitgebreid first-pass metabolisme. De totale systemische absorptie optredend na zowel nasale als orale absorptie van de ingeslikte dosering is daarom verwaarloosbaar.

Distributie

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

Metabolisme

Fluticasonpropionaat wordt snel uit de systemische circulatie geklaard. Dit gebeurt voornamelijk door levermetabolisme via het cytochroom P450 enzym CYP3A4, tot een inactieve carboxylzuur metaboliet. Ingeslikt fluticasonpropionaat wordt ook omgezet via extensief first-pass metabolisme. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig potentiële cytochroom P450 3A4-remmers zoals ketoconazol en ritonavir worden toegediend, daar de mogelijkheid bestaat tot toename van systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

Eliminatie

De eliminatiesnelheid van intraveneus toegediend fluticasonpropionaat is lineair over de 250-1.000 microgram doseringsrange en wordt gekarakteriseerd door een hoge plasmaklaring (CL= 1,1 l/min). Piek plasmaconcentraties worden binnen 3-4 uur gereduceerd met ongeveer 98% en alleen lage plasmaconcentraties zijn geassocieerd met de eindhalfwaardetijd van 7,8 uur. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar (< 0,2 %) en minder dan 5% als de carboxylzuurmetaboliet. De belangrijkste eliminatieroute is excretie van fluticasonpropionaat en zijn metabolieten in de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies hebben alleen klasseneffecten aangetoond die kenmerkend zijn voor sterke corticosteroïden. Deze klasseneffecten traden alleen op bij doseringen die veel hoger lagen dan bij de therapeutische doseringen. Geen nieuwe effecten werden waargenomen bij toxiciteitstesten na herhaalde dosering, bij reproductietoxiciteitsstudies of bij teratologische studies.

Fluticasonpropionaat heeft in-vitro en in-vivo geen mutagene activiteit; het vertoont geen tumorverwekkende activiteit bij knaagdieren. Het is zowel niet-irriterend als niet-sensiterend in diermodellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextrose (watervrij)
Microkristallijn cellulose (E460 i) en natriumcarboxymethylcellulose (E466) (Avicel RC591)
Fenylethylalcohol (0,25% g/g)
Benzalkoniumchloride (0,02% g/g)
Polysorbaat 80 (E433)

Verdund zoutzuur (E507)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Plastic flesje:
Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Plastic flesje:
Polypropyleen flesje waarop een polypropyleen/polyethyleen verneveldoseerpompje met beschermkapje is gemonteerd. Een flesje Flixonase bevat een hoeveelheid waterige suspensie, elke 100 milligram uit het verneveldoseerpompje bevat 50 microgram fluticasonpropionaat per verstuiving.

Het geneesmiddel is verkrijgbaar in 2 verpakkingsgrootten: 120 of 150 verstuivingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

Flixonase 50 microgram per dosis RVG 14424

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28-11-1990
Datum van laatste verlenging: 28-11-2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 16 april 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl