

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flixonase 400 microgram (1 mg/ml), neusdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke enkelvoudige dosering van Flixonase bevat:
fluticasonpropionaat 400 microgram (1 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusdruppels

Waterige suspensie voor enkelvoudige dosering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flixonase is bestemd voor de normale behandeling van neuspoliepen en de bijbehorende symptomen van obstructie in de neus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet geleidelijk worden afgebouwd totdat een zo laag mogelijke effectieve onderhoudsdosering is bereikt.

Voor een optimaal effect is regelmatig gebruik noodzakelijk. Men moet de patiënt erop wijzen dat er geen onmiddellijk effect optreedt en dat het enkele weken kan duren, voordat de maximale verlichting van de klachten bereikt wordt. Indien er geen verbetering van de symptomen optreedt na 4 tot 6 weken behandelen, moeten alternatieve behandelingen worden overwogen.

Unilaterale polyposis treedt zelden op en kan duiden op andere aandoeningen. Diagnose moet door een specialist worden bevestigd.

Volwassenen

Een- tot tweemaal daags de inhoud van een ampul (400 microgram) indruppelen. De inhoud van de ampul moet worden verdeeld over beide neusgaten.

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen jonger dan 16 jaar, zijn op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van fluticasonpropionaat voor de behandeling van neuspoliepen aan te raden.

Wijze van toediening

Flixonase neusdruppels zijn alleen voor intranasaal gebruik. Contact met de ogen moet worden voorkomen.

Na schudden en openen van de ampul, moet de patiënt een van de posities, zoals aangegeven in de patiëntenbijsluiters, aannemen. De dosis moet worden verdeeld over beide neusgaten door of het tellen van ongeveer 6 druppels in elk neusgat of door de ampul in uw neusgat te brengen en het platte deel van de zijkant eenmaal in te drukken in elk neusgat (per indrukking levert dit ongeveer de helft van de dosis).

Volledige instructies voor gebruik worden in de patiëntenbijsluiters gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Flixonase is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gebleken 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 infecties van de neusluchtwegen dienen adequaat behandeld te worden, maar vormen geen specifieke contra-indicatie voor het gebruik van Flixonase.

Unilaterale aanwezigheid van poliepen komt zelden voor en kan een indicatie zijn voor andere aandoeningen. De diagnose moet worden bevestigd door een specialist.

Een regelmatige medische controle van neuspoliepen is vereist om het verloop en de ernst van de aandoening te beoordelen. Contact met ogen en open huidwonden moet worden vermeden.

Het overschakelen van patiënten van een systemische behandeling met corticosteroiden naar een behandeling met Flixonase moet voorzichtig gebeuren, in het bijzonder wanneer het aannemelijk is dat de bijnierfunctie van deze patiënten gestoord is.

Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen voorkomen, in het bijzonder wanneer er gedurende lange tijd hoge doseringen voorgeschreven worden. De kans op deze effecten is beduidend geringer dan met orale corticosteroiden en kunnen variëren bij individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroidpreparaten (zie rubriek 5.2). Mogelijke systemische effecten kunnen zijn Cushing's syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen).

Groeivertraging is gemeld bij kinderen die bepaalde nasale corticosteroiden kregen toegediend binnen de geregistreerde doseringen. Er wordt aanbevolen de lengte van kinderen die langdurige behandeling met nasale corticosteroiden krijgen, regelmatig te controleren. De behandeling moet worden beoordeeld met als doel de dosering van de nasale corticosteroiden te reduceren tot de laagste dosering, waarbij een effectieve controle van de symptomen kan worden gehandhaafd. Bovendien moet overwogen worden de patiënt naar een pediatrisch specialist te verwijzen als de groei is vertraagd.

De mogelijkheid bestaat dat een langdurige behandeling met hogere dan aanbevolen doseringen nasale corticosteroiden leidt tot een klinisch significante bijniersuppressie. Wanneer er een duidelijke aanwijzing is dat hogere dan aanbevolen doseringen zijn gebruikt, moet er tijdens perioden van stress of operatief ingrijpen worden overwogen of een aanvullende systemisch werkende corticosteroïde nodig is.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma aanzienlijk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden voorkomen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

In een interactiestudie met intranasaal fluticasonpropionaat bij gezonde personen werden na gebruik van tweemaal daags 100 milligram ritonavir (een krachtige cytochroom P450 3A4-remmer), honderden malen verhoogde plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat waargenomen. Dit resulteerde in aanzienlijk afgenomen serumcortisolconcentraties. Cushing's syndroom en adrenale suppressie zijn gemeld. De combinatie van fluticasonpropionaat en ritonavir moet worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het verhoogde risico op bijwerkingen van systemische glucocorticoiden.

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. Andere remmers van cytochroom CYP 3A4 veroorzaken een verwaarloosbare (erytromycine) respectievelijk marginale (ketoconazol) toename in systemische belasting door fluticasonpropionaat, waarbij geen merkbare afname van serumcortisolconcentraties gevonden wordt. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cytochroom P450 3A4-remmers, in het bijzonder bij langdurig gebruik en in het geval van sterke remmers, omdat er een mogelijkheid van verhoogde systemische belasting met fluticasonpropionaat bestaat.

Intranasale steroïden worden vaak gebruikt in combinatie met geïnhaleerde corticosteroiden voor een gelijktijdige behandeling van astma, die over het algemeen wordt gezien bij patiënten met een aanleg voor allergie. Bij deze patiënten wordt de cumulatieve steroïdbelasting merkbaar als een mogelijk overmatige steroïdlading die ook groeivertraging kan beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij gebruik van Flixonase tijdens zwangerschap en borstvoeding moeten de voordelen worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dit middel of van elke andere therapie.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens met betrekking tot het gebruik van fluticasonpropionaat bij zwangere vrouwen. In voortplantingsstudies bij dieren treden de karakteristieke bijwerkingen van sterk werkzame corticosteroiden alleen op bij hoge systemische belastingen; bij intranasale toediening is de systemische belasting minimaal.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fluticasonpropionaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Na subcutane toediening bij zogende laboratoriumratten is er fluticasonpropionaat waargenomen in de moedermelk. Echter, de plasmaspiegels bij patiënten na lokale intranasale toediening van fluticasonpropionaat zijn bij de aanbevolen doseringen zeer laag.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder beschreven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bij het bepalen van de bijwerkingfrequenties werd geen rekening gehouden met achtergrondwaarden in klinische studies van de placebogroep, aangezien deze waarden over het algemeen vergelijkbaar of hoger waren dan die in de actief behandelde groep.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Stelsel/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactische reacties, bronchospasmen, rash, oedeem van het gezicht en de mond	zeer zelden (<1/10.000)
Oogaandoeningen	***Glaucoom, verhoogde intra-oculaire druk, cataract	zeer zelden (<1/10.000)
	Wazig zien	niet bekend (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus	zeer vaak ($\geq 1/10$)
	*Nasale droogheid, neusirritatie, droge keel, keelirritatie	vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
	**Perforatie van het neustussenschot	zeer zelden (<1/10.000)
	Neusulcera	niet bekend

- * zoals bij andere intranasale producten kan droogheid en irritatie van neus en keel voorkomen, evenals epistaxis
- ** er is ook perforatie van het neustussenschot waargenomen na het gebruik van intranasale corticosteroiden
- *** deze bijwerkingen zijn verkregen door spontane meldingen na langdurige behandeling

Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen voorkomen, in het bijzonder wanneer voor langdurige behandeling hoge doseringen worden voorgeschreven.

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

Er zijn geen patiëntgegevens beschikbaar van effecten na acute of chronische overdosering met Flixonase.

Intranasale toediening van 2 mg fluticasonpropionaat tweemaal daags gedurende 7 dagen bij gezonde vrijwilligers bleek geen effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras- (HPA-as)

functie te hebben. Hogere dan aanbevolen doseringen gedurende lange tijd kunnen leiden tot tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie. Bij deze patiënten moet de behandeling met fluticasonpropionaat worden gecontinueerd met een dosis die voldoende is om de symptomen onder controle te houden; de bijnierfunctie zal binnen een paar dagen herstellen; dit kan worden gecontroleerd door het meten van de plasmacortisolspiegel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: neuspreparaten, corticosteroïden, ATC-code: R01AD08

Fluticasonpropionaat heeft een sterke anti-inflammatoire werking wanneer het lokaal op de neusslijmvliezen wordt toegediend.

Fluticasonpropionaat veroorzaakt nauwelijks tot geen onderdrukking van de HPA-as na intranasale toepassing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de aanbevolen doseringen van intranasaal fluticasonpropionaat zijn de plasmaspiegels laag. De systemische biobeschikbaarheid van de neusdruppelformulering is extreem laag (gemiddeld 0,06%). Na intraveneuze toediening is de farmacokinetiek van fluticasonpropionaat proportioneel dosisafhankelijk en kan tri-exponentieel worden beschreven.

De absolute orale biologische beschikbaarheid is verwaarloosbaar (< 1%), dankzij een combinatie van een onvolledige absorptie in het maagdarmkanaal en een uitgebreid “first pass” metabolisme.

Distributie

Fluticasonpropionaat wordt uitgebreid gedistribueerd over het lichaam (V_{ss} is ongeveer 300 liter). De plasma-eiwitbinding is 91%.

Biotransformatie/eliminatie

Na intraveneuze toediening heeft fluticasonpropionaat een hoge plasmaklaring (geschatte klaring 1,1 liter/min), hetgeen extensieve extractie door de lever aanduidt. Het wordt voornamelijk door het CYP3A4-enzym gemetaboliseerd tot een niet-actief carboxylderivaat.

De piekplasmaconcentraties worden binnen 3 tot 4 uur met ongeveer 98% gereduceerd en alleen lage plasmaconcentraties kunnen in verband gebracht worden met de halfwaardetijd, die ongeveer 8 uur bedraagt.

Na orale toediening van fluticasonpropionaat wordt 87-100% uitgescheiden via de feces, onveranderd of gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In doseringen ruim boven de aanbevolen therapeutische doseringen zijn alleen de karakteristieke klasse-effecten van sterk werkzame corticosteroïden waargenomen in herhalingstoxiciteits-, reproductietoxiciteits- en teratologiestudies. Fluticasonpropionaat heeft

geen mutagene werking *in-vitro* of *in vivo*, heeft geen potentie om tumoren te veroorzaken bij knaagdieren en is niet irriterend en niet sensibiliserend bij proefdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E432), sorbitaanmonolauraat (E493), natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat (E339a), watervrij dinatriumfosfaat (E339), natriumchloride en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verwijdering van de folie: 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de ampullen in de originele verpakking.

Rechttop bewaren.

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Strips van polyethyleen ampullen met enkelvoudige dosis (400 microgram), verpakt in aluminiumfolie, zijn beschikbaar in de volgende verpakkingsgroottes:

28 ampullen (4 strips van 7 enkelvoudige dosis ampullen)

84 ampullen (12 strips van 7 enkelvoudige dosis ampullen)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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 400 microgram (1 mg/ml), neusdruppels suspensie

RVG 23477

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 februari 1999

Datum van laatste verlenging: 6 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 16 april 2020

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