

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flixonase 400 mikrog (1mg/ml), nenätipat, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kerta-annos Flixonasea sisältää flutikasonipropionaattia 400 mikrog (1 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Nenätipat

Vesipohjainen kerta-annos suspensio.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nenäpolyyppien ja niihin liittyvän nenän tukkoisuuden hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annos tulisi titrata pienimpään mahdolliseen, jolla taudin tehokas kontrolli voidaan ylläpitää. Täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi on tärkeää, että valmistetta käytetään säännöllisesti. Potilaalle tulee selittää, että lääkkeen vaikutus ei tule esille välittömästi. Maksimivaikutuksen saavuttaminen saattaa kestää useita viikkoja. Kuitenkin, mikäli oireiden paranemista ei havaita neljän – kuuden viikon kuluessa, tulisi harkita jotain muuta hoitoa.

Toispuolista polypoosia ilmenee harvoin ja se voi olla merkki muista sairauksista. Erikoislääkäriin tulisi vahvistaa diagnoosi.

#### Aikuiset

Yhden annospipetin sisältö (400 mikrogrammaa) kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annos tulisi jakaa molempiin sieraimiin.

#### Iäkkäät potilaat

Tavallinen aikuisten annos soveltuu myös tälle potilasryhmälle.

#### Pediatriset potilaat

Käytöstä alle 16-vuotiaille lapsille ei toistaiseksi ole riittävästi näyttöä.

#### Antotapa

Flixonase nenätipat on tarkoitettu vain intranasaaliseen käyttöön. Nenätippojen joutumista silmiin on vältettävä.

Pakkauksen ravistamisen ja avaamisen jälkeen potilaan tulisi ottaa jokin pakkausselosteesta mainituista

asunnoista. Annos tulee jakaa sieraimiin joko laskemalla noin 6 tippaa molempiin sieraimiin tai pitämällä kerta-annospipetin kuoppien puoleisista sivuista ja puristamalla kerran kumpaankin sieraimiin (yhdellä puristuksella saadaan noin puolet annoksesta).

Yksityiskohtainen käyttöohje on pakkausselosteessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nenän käytävien ja sivuonteloiden infektiot on hoidettava asianmukaisesti, mutta ne eivät muodosta kontraindikaatiota Flixonasen käytölle.

Yksipuolista polypoosia esiintyy harvoin ja se voi olla seurauksena muista syistä. Erikoislääkärin tulisi varmistaa diagnoosi.

Nenäpolyypin vaikeusasteen seuranta vaatii säännöllistä lääkärin arviota.

Nenätippojen joutumista silmiin ja rikkoutuneelle iholle on vältettävä.

Siirrettäessä potilaita systeemisestä steroidihoidosta Flixonasella tapahtuvaan hoitoon on noudatettava varovaisuutta, erityisesti jos on aiheutta olettava, että potilaiden lisämunuaistoiminta on heikentynyt.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemiset vaikutukset ovat paljon vähemmän todennäköisiä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteiden välillä (ks. kohta 5.2).

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

Pituuskasvun hidastumista on raportoitu ilmenneen lapsille, jotka ovat saaneet nenäkortikosteroideja suositusten mukaisina annoksina. On suositeltavaa, että pitkäaikaista intranasaalista kortikosteroidihoitoa saavan lapsen pituuskasvua seurataan säännöllisesti. Hoito tulee arvioida uudelleen pyrkien mahdollisuuksien mukaan vähentämään kortikosteroidiannosta pienimpään tehokkaaseen ylläpitoannokseen. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärin hoitoon, jos pituuskasvu hidastuu.

On mahdollista, että pitkäaikainen hoito suositeltua suuremmilla nenään annettavilla kortikosteroidiannoksilla saattaa johtaa kliinisesti merkittävään lisämunuaisten toiminnan heikkenemiseen. Jos on merkkejä suositeltua suurempien annosten käytöstä, olisi harkittava ylimääräisen systeemisen kortikosteroidisuojan antoa rasiustilanteissa tai elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden aikana.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat. Systeemisten häirtävaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

### Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni intranasaalisen annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatti ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille koehenkilöille intranasaalilla flutikasonipropionaatilla tehdyssä interaktiotutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusriski.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. Muut sytokromi CYP3A4:n estäjät saavat aikaan merkityksettömän (erytromysiini) ja vähäisen (ketokonatsoli) systeemisen altistuksen lisääntymisen flutikasonipropionaatille ilman merkittävää seerumin kortisolipitoisuuden pienenemistä. Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä ja voimakkaiden estäjien ollessa kyseessä, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä yhtä aikaa sytokromi P450 3A4:n estäjiä, koska tällöin suurempi systeeminen altistuminen flutikasonipropionaatille on mahdollista.

Nenään annosteltavia kortikosteroideja käytetään usein yhdessä samanaikaisesti astman hoitoon käytettävien keuhkoihin inhaloitavien kortikosteroidien kanssa allergisilla potilailla. Näillä potilailla kumulatiivinen steroidialtistus tulee ottaa huomioon mahdollisena liiallisena steroidikuormituksena, joka voi myös vaikuttaa pituuskasvun hidastumiseen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Flixonasen käyttö raskauden ja imetyksen aikana edellyttää, että lääkkeen tuomat edut punnitaan mahdollisiin riskeihin ja muihin hoitoihin nähden.

##### Raskaus

Valmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävää näyttöä. Koe-eläimillä suoritetuissa reproduktiotutkimuksissa tehokkaille kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia on todettu vain korkeilla systeemisillä altistustasoilla. Intranasaalinen anto varmistaa minimaalisen systeemisen altistuksen.

##### Imetys

Flutikasonipropionaatin mahdollista erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Annettaessa valmistetta subkutaanisesti imettäville rotille maidossa oli merkkejä flutikasonipropionaatista. Kuitenkin potilailla intranasaalisen annon jälkeen pitoisuudet plasmassa ovat alhaisia suositeltujen annosten puitteissa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jaettaessa haittatapahtumille yleisyydet plaseboryhmässä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon, koska niiden ilmeneminen on yleensä verrattavissa, tai suurempaa, kuin aktiiviryhmässä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, anafylaksia/anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, ihottuma, kasvojen ja suun turvotus	Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
Silmät	***Glaukooma, silmänsisäisen paineen nousu, harmaakahi	Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
	Näön hämärtyminen	Tuntematon (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
	*Nenän kuivuus, nenän ärsytys, nielun kuivuus, nielun ärsytys	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
	**Nenän väliseinän perforaatio	Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
	Nenän haavaumat	Tuntematon

\* Kuten muutkin nenään annettavat lääkkeet, Flixonase voi aiheuttaa nenän ja nielun kuivuutta ja ärsytystä sekä verenvuotoa nenästä.

\*\* Intranasaalisesti otettujen kortikosteroidien käytön seurauksena on tullut myös joitakin väliseinän perforaatioita.

\*\*\* Nämä tapaukset on identifioitu spontaaniraporteista pitkäaikaisen hoidon jälkeen.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos valmisteita käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Flixonasen akuutin tai kroonisen yliannostuksen vaikutuksista ei ole tietoja.

Annettaessa terveille koehenkilöille intranasaalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia 2 kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan ei todettu vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais -akselin toimintaan. Mikäli valmistetta annetaan suositeltua korkeampia annoksia pitkiä aikoja, lisämunuais toiminta saattaa tilapäisesti heikentyä. Tällaisissa tapauksissa flutikasonipropionaattihoitoa tulisi jatkaa oireet kurissa pitävällä annoksella; lisämunuais toiminta palautuu tällöin muutamassa päivässä ja se voidaan todeta mittaamalla plasman kortisolipitoisuus.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet, kortikosteroidit, ATC-koodi: R01AD08

Flutikasonipropionaatilla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus paikallisesti nenän limakalvoille käytettäessä.

Flutikasonipropionaatti ehkäisee vain vähän tai ei ollenkaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais -akselin toimintaa nenään annettaessa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suosittelujen intranasaalisten annosten käytön yhteydessä flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa ovat matalia. Nenätippojen systeeminen hyötyosuus on äärimmäisen alhainen (keskimäärin 0,06 %). Laskimoon annettaessa flutikasonipropionaatin farmakokinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen ja sitä voidaan kuvata kolmivaiheiseksi.

Absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on mitätön (<1 %) johtuen epätäydellisestä imeytymisestä ja voimakkaasta ensikierron metaboliasta.

#### Jakautuminen

Flutikasonipropionaatti jakautuu laajasti elimistöön (jakautumistilavuus vakaassa tilassa noin 300 l). Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

#### Biotransformaatio/Eliminaatio

Laskimoon annon jälkeen flutikasonipropionaatilla on hyvin voimakas puhdistuma (arviolta 1,1 l/min), mikä viittaa runsaaseen erittymiseen maksan kautta. Se metaboloituu voimakkaasti CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta inaktiiviseksi karboksyylijohdokseksi.

Huippupitoisuudet plasmassa laskevat noin 98 % 3-4 tunnin kuluessa ja vain matalat pitoisuudet plasmassa liittyvät eliminaation puoliintumisaikaan, joka on noin 8 tuntia.

Suun kautta otetusta annoksesta 87-100 % erittyy ulosteisiin muuttumattomana kantayhdisteenä tai metaboliitteina.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Annoksista, jotka ylittävät terapeuttiseen käyttöön suositellut annokset, vain potenteille kortikosteroideille tyypillisiä luokkavaikutuksia on todettu toistuvien annosten toksisuuskoeksissa, lisääntymistoksikologisissa ja teratologisissa tutkimuksissa. Flutikasonipropionaatilla ei ole mutageenisia vaikutuksia *in vitro* eikä *in vivo*. Sillä ei myöskään ole kasvaimia aiheuttavaa potentiaalia jyrsijöillä eikä se ole eläimissä ärsyttävä eikä herkistävä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20, sorbitaanilauraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaatti, vedetön, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Foliopakkauksen avaamisen jälkeen 28 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Varjeltava jäätymiseltä.

Kerta-annospipetit säilytetään pystyasennossa alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Liuska polyetyleenistä valmistettuja kerta-annossäiliöitä (400 mikrogrammaa) foliossa saatavilla seuraavina pakkauskokoina:

28 kerta-annossäiliötä (7 kerta-annossäiliötä liuskassa, 4 liuskaa)

84 kerta-annossäiliötä (7 kerta-annossäiliötä liuskassa, 12 liuskaa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy

PL 24

02231 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13796

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.4.2018