

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluticasone furoate ratiopharm 27,5 mikrog/suihke nenäsumute, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suihkeen laukaisu sisältää 27,5 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi suihkeen laukaisu sisältää 8,25 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Valkoinen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Fluticasone furoate ratiopharm on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja (vähintään 6-vuotiaiden) lasten hoitoon.

Fluticasone furoate ratiopharm on tarkoitettu allergisen nuhan oireiden hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)*

Suosittelun aloitusannos on kaksi suihketta (27,5 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia/suihke) kumpaankin sieraimeseen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos: 110 mikrogrammaa).

Kun oireet on saatu riittävästi hallintaan, yhteen suihkeeseen kumpaankin sieraimeseen (kokonaisvuorokausiannos 55 mikrogrammaa) pienennetty annos saattaa riittää ylläpitoon. On käytettävä pienintä annosta, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan.

*Lapset (6-11-vuotiaat)*

Suosittelun aloitusannos on yksi suihke (27,5 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia suihkeessa) kumpaankin sieraimeseen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos 55 mikrogrammaa).

Potilaille, jotka eivät saa riittävä vastetta annoksella yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos 55 mikrogrammaa), voidaan antaa kaksi suihketta kumpaankin sieraimeseen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos 110 mikrogrammaa). Kun oireet on saatu riittävästi hallintaan, suositellaan annoksen pienentämistä yhteen suihkeeseen kumpaankin sieraimeseen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos 55 mikrogrammaa).

Valmisteen säännöllistä käyttöä suositellaan täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi. Vaikutuksen on havaittu alkaneen jo kahdeksan tunnin kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Kuitenkin saattaa kestää useita hoitopäiviä ennen kuin täysi teho saavutetaan. Potilaalle tulee kertoa, että oireet helpottuvat jatkuvalla säännöllisellä käytöllä (ks. kohta 5.1). Hoidon kesto tulee rajoittaa aikavälille, joka vastaa allergeenialtistusta.

#### *Alle 6-vuotiaat lapset*

Fluticasone furoate ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan toiminnanvaja. (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Fluticasone furoate ratiopharm nenäsumute on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan nenään.

Nenäsumutepulloa on ravistettava ennen käyttöä. Pullon suojakorkki poistetaan ravistelun jälkeen.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa sumutepullo on valmisteltava käyttöön pitämällä pulloa pystyasennossa ja painamalla ja vapauttamalla pumppua vähintään 6 kertaa (kunnes pullon suutimesta vapautuu hienojakoista lääkesumua).

Pumpun uudelleenvalmistelua käyttöön on tarpeen suorittaa vain, jos pulloa on säilytetty yli 5 vuorokauden ajan ilman suojakorkkia, tai jos sumutepullon edellisestä käyttökerrasta on kulunut 30 päivää tai enemmän.

Sumutinosa on puhdistettava ja suojakorkki laitettava takaisin paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

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 kortikosteroidivalmisteilla. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin monenlaiset psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Suositeltuja suurempien nenään annettavien kortikosteroidiannosten käyttö saattaa johtaa kliinisesti merkitsevään lisämunuaiskuoren suppression. Jos näyttää siltä, että on käytetty suositeltuja suurempia annoksia, tulisi harkita lisäksi systeemistä kortikosteroidilääkitystä rasituksen tai elekttiivisen kirurgisen toimenpiteen yhteydessä. Kun aikuiset, nuoret ja lapset käyttivät flutikasonifuroaattiannosta 110 mikrogrammaa kerran päivässä, ei hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) suppressiota ilmennyt. Nenään annetun flutikasonifuroaatin annosta tulee vähentää kuitenkin pienimpään tehokkaaseen nuhan oireita hillitsevään

ylläpitoannokseen. Kuten kaikkien nenäkortikosteroidien käytön yhteydessä kortikosteroidien systeeminen kokonaiskuormitus tulee ottaa huomioon määrättäessä muuta kortikosteroidihoitoa samanaikaisesti.

Jos on jokin syy epäillä lisämunuaiskuoren toiminnan olevan heikentynyt, on syytä varovaisuuteen vaihdettaessa systeemisestä steroidihoidosta flutikasonifuroaattiin.

#### Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä voi ilmetä systeemisen ja paikallisen kortikosteroidihoidon yhteydessä. Jos potilaalla ilmenee oireita, kuten 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, joista on raportoitu systeemisten ja paikallisesti annosteltavien kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### Kasvun hidastuminen

Pituuskasvun hidastumista on raportoitu ilmenneen lapsille, jotka ovat saaneet nenäkortikosteroideja suositusten mukaisina annoksina. Pituuskasvun hidastumista on havaittu, kun lapsia on hoidettu annoksella 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia vuorokaudessa yhden vuoden ajan (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi on tärkeää, että lapsille käytetään pienintä mahdollista annosta, jolla päästään tehokkaaseen oireiden hallintaan (ks. kohta 4.2). On suositeltavaa, että pitkäaikaista intranasaalista kortikosteroidihoitoa saavan lapsen pituuskasvua seurataan säännöllisesti. Jos pituuskasvu hidastuu, hoito tulee arvioida uudelleen pyrkien mahdollisuuksien mukaan vähentämään kortikosteroidiannosta pienimpään tehokkaaseen ylläpitoannokseen. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärin hoitoon (ks. kohta 5.1).

#### Ritonaviirihoitoa saavat potilaat

Ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska systeemisen altistumisen riski flutikasonifuroaatille lisääntyy (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia. Saattaa aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä nenän limakalvon turvotusta.

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

#### Yhteisvaikutukset CYP3A-estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti poistuu elimistöstä nopeasti sytokromi P450 3A4:n välittämän voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi.

Perustuen tietoon toisesta glukokortikoidista (flutikasonipropionaatti), joka metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, ritonaviiria ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti flutikasonifuroaatin kanssa, koska systeemisen altistumisen riski flutikasonifuroaatille lisääntyy.

Varovaisuutta suositellaan annettaessa flutikasonifuroaattia yhdessä voimakkaiden CYP3A:n estäjien, mukaan lukien kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa, sillä odotettavissa on systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta. Interaktiotutkimuksessa, jossa flutikasonifuroaattia annettiin nenään yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa, ketokonatsoliryhmässä oli enemmän tutkimuspotilaita, joiden flutikasonifuroaattipitoisuudet olivat mitattavissa (kuudella 20 tutkimuspotilaasta) kuin lumeryhmän tutkimuspotilaiden (yksi tutkimuspotilas 20:stä). Tämä pieni altistumisen lisääntyminen ei johtanut tilastollisesti merkitsevään eroon näiden kahden ryhmän välillä seerumin kortisolipitoisuuksissa 24 tunnin aikana.

Tiedot entsyymi-induktiosta ja -inhibitiosta viittaavat siihen, että ei ole teoreettista perustetta odottaa metabolisia yhteisvaikutuksia flutikasonifuroaatin ja muiden sytokromi P450:n välityksellä metaboloituvien

lääkeaineiden välillä kliinisillä intranasalisilla annoksilla. Siksi kliinisiä tutkimuksia flutikasonifuroaatin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole tarkkoja tietoja flutikasonifuroaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa glukokortikosteroidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia, kuten kitalakihalkiota ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista. Tällä ei ole todennäköisesti merkitystä ihmisille ottaen huomioon suositellut nenään annetut annokset, jotka johtavat vähäiseen systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 5.2). Flutikasonifuroaattia tulee käyttää raskauden aikana vain, kun hoidosta koituvat hyödyt äidille ovat suurempia kuin mahdollinen sikiölle tai lapselle aiheutuva vaara.

##### Imetys

Ei tiedetä erittykö intranasalisesti annosteltu flutikasonifuroaatti ihmisillä äidinmaitoon. Flutikasonifuroaatin antamista imettäville äideille tulee harkita vain, kun odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystietoja ihmisille ei ole saatavilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fluticasone furoate ratiopharm -lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia flutikasonifuroaattihoidon aikana ovat nenäverenvuoto, nenän haavaumat ja päänsärky. Vakavimmat haittavaikutukset ovat harvoin raportoidut yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia (alle 1 potilaalla tuhannesta).

##### Haittavaikutustaulukko

Turvallisuutta ja tehoa kausiluonteisessa- ja ympärivuotisessa allergisessa nuhassa koskeneissa tutkimuksissa yli 2 700 potilasta hoidettiin flutikasonifuroaattilla. Lapsilla flutikasonifuroaattilla tehdyissä turvallisuutta ja tehoa kausiluonteisessa ja ympärivuotisessa allergisessa nuhassa koskeneissa tutkimuksissa oli mukana 243 potilasta iältään 12 - < 18 vuotta, 790 potilasta iältään 6 - < 12 vuotta ja 241 potilasta iältään 2 - < 6 vuotta.

Haittavaikutusten ilmaantuvuudet määritettiin suurten kliinisten tutkimusten tietojen perusteella.

Haittavaikutusten esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset:  $\geq 1/10$ ; yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$ ; yleisyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Harvinaiset:	Yliherkkyysoireet, kuten anafylaksia, angioedeema, ihottuma ja nokkosrokko
<b><i>Hermosto</i></b>	
Yleiset:	Päänsärky
<b><i>Silmät</i></b>	
Yleisyys tuntematon:	Ohimenevät silmämuutokset (ks. ”Kliininen kokemus”), näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Hyvin yleiset:	Nenäverenvuoto*

Yleiset:	Nenän haavaumat, hengenahdistus**
Melko harvinaiset:	Kipu nenässä, epämukava tunne nenässä (mukaan lukien polttava tunne nenässä, nenän ärsytys ja arkuus), kuiva nenä
Hyvin harvinaiset:	Nenän väliseinän perforaatio
Yleisyys tuntematon:	Bronkospasmi
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos (lapset)</i></b>	
Yleisyys tuntematon:	Kasvun hidastuminen (ks. ”Kliininen kokemus”)**

#### Tiettyjen hättävähäikutusten tarkemmat kuvaukset

##### *Nenäveren vuoto*

\* Nenäveren vuoto oli vaikeusasteeltaan yleensä lievää tai kohtalaista. Aikuisilla ja nuorilla nenäveren vuotoja oli enemmän pitkäaikaisessa käytössä (yli kuusi viikkoa) kuin lyhytaikaisessa käytössä (kuuteen viikkoon asti).

##### *Systeemiset vaikutukset*

Nenän kautta annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja (ks. kohta 4.4). Pituuskasvun hidastumista on raportoitu ilmenneen lapsille, jotka ovat saaneet nenäkortikosteroideja.

\*\* Kliinisissä tutkimuksissa hengenahdistustapauksia ilmoitettiin flutikasonifuroaattilla yli yhdellä prosentilla potilaista; tapauksia havaittiin saman verran myös lumelääkeryhmissä.

##### Pediatriset potilaat

Lääkeaineen turvallisuutta alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole riittävästi varmistettu. Lapsilla havaitut hättävähäikutukset olivat yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen osalta samanlaisia kuin aikuisilla.

##### *Nenäveren vuoto*

\* Lapsipotilaille tehdyissä, enintään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa oli yhtä paljon nenäveren vuotoja potilailla, jotka saivat flutikasonifuroaattia kuin lumelääkettä saaneilla.

##### *Kasvun hidastuminen*

\*\*\* Vuoden kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin esimurrosikäisten lasten pituuskasvua. Lapset saivat 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia kerran vuorokaudessa. Tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen ero kasvunopeudessa oli -0,27 cm/vuosi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. ”Kliininen teho ja turvallisuus”).

##### Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhäillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Biologisessa hyötyosuustutkimuksessa flutikasonifuroaattia annettiin nenään jopa 2 640 mikrogramman vuorokausiannoksina kolmen päivän ajan. Systeemisiä hättävähäikutuksia ei havaittu (ks. kohta 5.2).

Akuutti yliannostus ei todennäköisesti vaadi muuta hoitoa kuin tarkkailun.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet; kortikosteroidit, sis. yhdistelmävalmisteet  
ATC-koodi: R01AD12

#### Vaikutusmekanismi

Flutikasonifuroaatti on synteettinen trifluorattu kortikosteroidi, jolla on hyvin suuri affiniteetti glukokortikoidireseptoreihin ja voimakas anti-inflammatorinen vaikutus.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Aikuisten ja nuorten kausiluonteinen allerginen nuha*

Lumelääkkeeseen verrattuna 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattinenäsümetta kerran päivässä helpotti merkittävästi nenäoireita (kuten nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu ja nenän kutina) ja silmäoireita (kutina/kirvely, kyynelvuoto/vetistys ja silmien punoitus) kaikissa neljässä tutkimuksessa. Lääkkeen teho säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan, kun valmistetta annosteltiin kerran vuorokaudessa.

Jo kahdeksan tunnin kuluttua lääkityksen aloittamisesta havaittiin terapeuttista hyötyä. Lisäparanemista havaittiin useita päiviä. Kaikissa neljässä tutkimuksessa potilaat kokivat flutikasonifuroaatti-nenäsumutehoidon kokonaisvaikutuksen merkittävästi paremmaksi ja samaten sairauteen liittyvän elämänlaadun (rinokonjunktiviitti-elämänlaatukysely – RQLQ).

##### *Aikuisten ja nuorten ympärivuotinen allerginen nuha*

Kolmessa tutkimuksessa 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattinenäsümetta kerran päivässä helpotti merkittävästi nenäoireita ja potilaitten kokema kokonaisvaste hoitoon parani lumelääkkeeseen verrattuna. Yhdessä tutkimuksessa 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattinenäsümetta kerran päivässä helpotti merkittävästi silmäoireita sekä paransi tuloksia potilaitten sairauteen liittyvässä elämänlaatukyselyssä (RQLQ) lumelääkkeeseen verrattuna. Lääkkeen teho säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan, kun valmistetta annosteltiin kerran vuorokaudessa.

Kaksivuotisessa tutkimuksessa arvioitiin flutikasonifuroaatin silmäturvallisuutta (110 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa nenään annettuna) aikuisille ja nuorille, joilla on ympärivuotinen allerginen nuha. Tutkittavat saivat joko flutikasonifuroaattia (n = 367) tai lumelääkettä (n = 181). Erot ensisijaisissa muuttujissa [aika, jossa takakapselinalainen samentuma lisääntyy ( $\geq 0,3$  Linssin samentumisen luokitusjärjestelmän lähtötasosta, versio III(LOCS III)) ja aika, jossa silmänsisäinen paine nousee (IOP;  $\geq 7$  mmHg lähtötasosta)] eivät olleet tilastollisesti merkittäviä kahden ryhmän välillä. Takakapselinalaisen samentuman lisääntyminen ( $\geq 0,3$  lähtötasosta) oli yleisempää tutkittavilla, jotka saivat flutikasonifuroaattia 110 mikrogrammaa [14 (4 %)] verrattuna lumelääkittyihin [4 (2 %)]. Tämä oli luonteeltaan ohimenevää kymmenellä tutkittavalla flutikasonifuroaattiryhmässä ja kahdella tutkittavalla lumelääkeryhmässä. Silmänsisäisen paineen nousu (IOP) ( $\geq 7$  mmHg lähtötasosta) oli yleisempää tutkittavilla, jotka saivat flutikasonifuroaattia 110 mikrogrammaa: 7 (2 %) flutikasonipropionaattia (110 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa) saanutta tutkittavaa ja 1 (< 1 %) lumelääkitty. Nämä tapahtumat olivat luonteeltaan ohimeneviä kuudella tutkittavalla flutikasonifuroaattiryhmässä ja yhdellä tutkittavalla lumelääkeryhmässä. Tutkimuksessa viikkoina 52 ja 104 95 %:lla tutkittavista molemmissa hoitoryhmissä todettiin molemmissa silmissä takakapselinalaisen samentuman arvot  $\pm 0,1$  rajoissa lähtötasosta. Viikolla 104  $\leq 1$  %:lla tutkittavista molemmissa hoitoryhmissä todettiin takakapselinalainen samentuman lisääntyneen  $\geq 0,3$  lähtötasolta. Viikoilla 52 ja 104 enemmistöllä tutkittavista (> 95 %) todettiin silmänsisäisen paineen (IOP) arvo  $\pm 5$  mmHg rajoissa lähtötasosta. Takakapselinalaisen samentuman lisääntymiseen tai silmänsisäisen paineen nousuun ei liittynyt haittavaikutuksena harmaakaihia tai glaukoomaa.

#### Pediatriset potilaat

### *Lasten kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha*

Annostusohjeet lapsille perustuvat tietoon tehosta, joka on saatu lapsista, joilla on allerginen nuha. Kausiluonteisen allergisen nuhan hoidossa 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattinenäsumutetta kerran päivässä oli tehokas. Flutikasonifuroaattinenäsumutteen (55 mikrogrammaa kerran päivässä) ja lumelääkkeen välillä ei kuitenkaan havaittu merkitseviä eroja minkään päätetapahtuman suhteen. Ympärivuotisen allergisen nuhan hoidossa flutikasonifuroaattinenäsumutteen annoksella 55 mikrogrammaa kerran päivässä saatiin tasaisempi vaikutus kuin annoksella 110 mikrogrammaa kerran päivässä nenään annettuna neljän viikon hoidossa. Saman tutkimuksen kuuden ja 12 viikon *post-hoc*-analyysi sekä kuuden viikon kohdalla tehty analyysi vaikutuksesta HPA-akseliin vahvistavat flutikasonifuroaattinenäsumutteen tehon annoksella 110 mikrogrammaa kerran päivässä. 2-11-vuotiaille lapsille tehtiin kuusi viikkoa kestänyt tutkimus, jossa arvioitiin flutikasonifuroaattinenäsumutteen vaikutusta lisämunuaiskuoren toimintaan annoksella 110 mikrogrammaa kerran päivässä. Lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevää vaikutusta seerumin kortisolipitoisuuksiin 24 tunnin aikana ei osoitettu.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin suoritettussa, vuoden kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa, kasvua stadiometrin avulla selvittäneessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin 110 mikrogrammaa kerran päivässä annostellun flutikasonifuroaattinenäsumutteen vaikutusta kasvunopeuteen 474:llä esimurrosikäisellä lapsella (5–7,5-vuotiaat tytöt ja 5–8,5-vuotiaat pojat). Keskimääräinen kasvunopeus 52 viikkoa kestäneen hoidon aikana oli hitaampi tutkittavilla, jotka saivat flutikasonifuroaattia (5,19 cm/vuosi) verrattuna lumelääkkeeseen (5,46 cm/vuosi). Keskimääräinen ero hoitojen välillä oli -0,27 cm vuodessa [95 % CI: -0,48 – -0,06].

### *Lasten (alle 6-vuotiaiden) kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha*

Turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan hoidossa on suoritettu yhteensä 271:llä iältään 2–5-vuotiaalla lapsella. Näistä 176 sai flutikasonifuroaattia. Turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole kattavasti varmistettu.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Flutikasonifuroaatti imeytyy epätäydellisesti ja käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja maha-suolikanavassa. Siksi systeeminen altistus on hyvin vähäistä. Nenään annettu 110 mikrogramman annos kerran päivässä johtaa yleensä pitoisuuksiin, joita ei voida mitata plasmasta (< 10 pg/ml). Nenään annetun flutikasonifuroaatin absoluuttinen hyötyosuus on 0,50 %, joten 110 mikrogramman suuruisesta annoksesta alle 1 mikrogramma flutikasonifuroaattia olisi systeemisesti käytettävissä (ks. kohta 4.9).

### Jakautuminen

Flutikasonifuroaatti sitoutuu plasman proteiineihin yli 99-prosenttisesti. Flutikasonifuroaatti jakautuu laajasti, jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin 608 l.

### Biotransformaatio

Flutikasonifuroaatti poistuu nopeasti (kokonaisplasmapuhdistuma 58,7 l/h) systeemisestä verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksan kautta inaktiiviseksi 17 $\beta$ -karboksyyli metaboliitiksi (GW694301X) sytokromi P450 -entsyymien CYP3A4 avulla. Ensisijainen metaboliareitti on S-fluorometyylikarbionaattiryhmän hydrolyysi, jossa muodostuu 17 $\beta$ -karboksyyli happometaboliitti. *In vivo* -tutkimukset eivät ole osoittaneet flutikasonin muodostumista furoaattiosan irtoamisen seurauksena.

### Eliminaatio

Suun kautta otettu ja laskimoon annettu lääkeaine eliminoituu pääasiassa ulosteen kautta, mikä viittaa siihen, että flutikasonifuroaatti ja sen metaboliitit erittyvät sappeen. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 15,1 h laskimoon annetun annoksen jälkeen. Virtsaan erittyy noin 1 % suun kautta otetusta ja 2 % laskimonsisäisestä annoksesta.

### Pediatriset potilaat

Useimmista potilaista flutikasonifuroaattipitoisuus ei ole mitattavissa ( $< 10$  pg/ml), kun flutikasonifuroaattia annetaan nenään 110 mikrogrammaa kerran päivässä. Pitoisuudet olivat mitattavalla tasolla 15,1 %:lla lapsipotilaista, joille annettiin 110 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia kerran päivässä nenään ja vain 6,8 %:lla lapsipotilaista, joille annettiin 55 mikrogramman annos flutikasonifuroaattia kerran päivässä nenään. Ei ollut näyttöä siitä, että flutikasofuroaattipitoisuudet nuoremmista lapsista (alle 6-vuotiaat) olisivat korkeampia. Tutkimushenkilöissä, joista pitoisuudet olivat mitattavissa, flutikasonifuroaattipitoisuuksien mediaanit olivat annoksella 55 mikrogrammaa 18,4 pg/ml (2-5-vuotiaat) ja 18,9 pg/ml (6-11-vuotiaat). Tutkimushenkilöissä, joista pitoisuudet olivat mitattavissa, 110 mikrogramman annoksen mediaanipitoisuudet olivat 14,3 pg/ml (2-5-vuotiaat) ja 14,4 pg/ml (6-11-vuotiaat). Arvot olivat yhtä suuria kuin aikuisilta (vähintään 12-vuotiailta) mitatut. Niissä aikuisissa tutkimushenkilöissä, joissa oli mitattavat pitoisuudet, mediaanipitoisuudet olivat 15,4 pg/ml 55 mikrogramman annoksella ja 110 mikrogramman annoksella 21,8 pg/ml.

#### Iäkkäät potilaat

Farmakokineettistä tietoa on vain pienestä joukosta iäkkäitä potilaita ( $\geq 65$ -vuotiaat,  $n = 23/872$ ; 2,6 %). Ei saatu näyttöä siitä, että useammassa iäkkäissä potilaissa olisi mitattavissa olevat flutikasonifuroaattipitoisuudet kuin nuoremmista potilaissa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Terveillä vapaaehtoisilla ei ollut virtsassa mitattavissa olevaa määrää flutikasonifuroaattia nenään annetun annoksen jälkeen. Alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan. Siksi munuaisten toiminnanvajausten ei odoteta vaikuttavan flutikasonifuroaatin farmakokinetiikkaan.

#### Maksan vajaatoiminta

Nenään annettavan flutikasonifuroaatin käytöstä maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole olemassa tietoja. Tietoa on saatavilla inhaloidun flutikasonifuroaatin (flutikasonifuroaatti tai flutikasonifuroaatti/vilanteroli) annosta maksan toiminnanvajausta sairastaville potilaille, ja tämä on sovellettavissa myös intranasaaliseen antotapaan. Tutkimuksessa yksittäinen 400 mikrogramman kerta-annos flutikasonifuroaattia suun kautta inhaloituna potilaille, joilla oli kohtalainen maksan toiminnanvajausta (Child-Pugh B), johti  $C_{max}$ -arvon (42 %) nousuun ja  $AUC_{(0-\infty)}$  (172 %) -arvon kasvuun ja kohtuulliseen (keskimäärin 23 %) kortisolitason laskuun terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Seitsemän päivän toistuvan suun kautta inhaloidun flutikasonifuroaatti/vilanterolin annon jälkeen systeeminen altistuminen flutikasonifuroaatille lisääntyi potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan toiminnanvajausta (Child-Pugh B tai C) verrattuna terveisiin koehenkilöihin (keskimäärin kaksinkertaistui mitattuna  $AUC_{(0-24)}$ -arvolla). Flutikasonifuroaatin systeemisen altistuksen kasvuun liittyi noin 34 % seerumin kortisolitason lasku potilailla, joilla oli keskivaikea maksan toiminnanvajausta (flutikasonifuroaatti/vilanteroli 200/25 mikrogrammaa) terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Seerumin kortisoliin ei ollut vaikutusta potilailla, joilla oli vaikea maksan toiminnanvajausta (flutikasonifuroaatti/vilanteroli 100/12,5 mikrogrammaa). Näiden tulosten perusteella nenään annetun flutikasonifuroaatin keskimääräisen 110 mikrogramman annoksen aikaansaaman altistuksen ei odoteta johtavan kortisolin suppressioniin tässä potilasryhmässä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yleisten toksisuustutkimusten löydökset olivat samankaltaisia kuin muista glukokortikodeista havaitut ja ne liittyivät liialliseen farmakologiseen aktiviteettiin. Näillä löydöksillä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille suositelluilla, nenään käytettävillä annoksilla, jotka johtavat minimaaliseen systeemiseen altistumiseen. Flutikasonifuroaattilla ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia tavanomaisissa genotoksisuustesteissä. Lisäksi hoitoon liittyvät tuumorit eivät lisääntyneet rotilla ja hiirillä kaksi vuotta kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**



Glukoosi  
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
Karmelloosinatrium (E 466)  
Polysorbaatti 80 (E 433)  
Bentsalkoniumkloridi  
Dinatriumedetaatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Avatun pakkauksen kesto aika: 2 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.

Pidä aina suojakorkki paikoillan.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

12 ml:n tyyppin III meripihkanvärisestä lasista valmistettu (lasi)pullo, jossa on annossumutepumppu (polypropeeni/alumiini), nenäapplikaattori (polypropeeni) ja suojakorkki.

Lääke on saatavana yhtenä pakkaus kokona: 1 pullo, jossa on 120 suihkeannosta.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

41956

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.5.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Fluticasone furoate ratiopharm 27,5 mikrog/spraydos nässpray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje spraydos avger 27,5 mikrogram flutikasonfuroat.

#### Hjälpämne med känd effekt

En spraydos innehåller 8,25 mikrogram bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

Vit suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fluticasone furoate ratiopharm är indicerad till vuxna, ungdomar och barn (6 år och äldre).

Fluticasone furoate ratiopharm är indicerad för behandling av symtom vid allergisk rinit.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)*

Den rekommenderade startdosen är 2 sprayningar (27,5 mikrogram flutikasonfuroat per spraydos) i vardera näsborren 1 gång dagligen (sammanlagd dygnsdos 110 mikrogram).

När symtomen är under kontroll kan en dossänkning till 1 sprayning i vardera näsborren provas som underhållsbehandling (sammanlagd dygnsdos 55 mikrogram).

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv kontroll av symtomen upprätthålls.

##### *Barn (6 till 11 år)*

Den rekommenderade startdosen är 1 sprayning (27,5 mikrogram flutikasonfuroat per spraydos) i vardera näsborren 1 gång dagligen (sammanlagd dygnsdos 55 mikrogram).

Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med 1 sprayning i vardera näsborren 1 gång dagligen (sammanlagd dygnsdos 55 mikrogram) kan öka till 2 sprayningar i vardera näsborren 1 gång om dagen (sammanlagd dygnsdos 110 mikrogram).

När symtomen är under kontroll rekommenderas att dosen minskas till 1 sprayning i vardera näsborren 1 gång dagligen (sammanlagd dygnsdos 55 mikrogram).

För att uppnå full terapeutisk effekt rekommenderas en regelbunden användning. Symtomlindring har observerats redan inom 8 timmar efter första administreringstillfället, däremot kan det ta flera dagars behandling för att uppnå full terapeutisk effekt. Patienten bör informeras om att besvären förbättras vid fortsatt regelbunden behandling (se avsnitt 5.1). Behandlingstidens längd ska begränsas till perioden som motsvarar den allergiska exponeringen.

#### *Barn under 6 år*

Säkerhet och effekt av Fluticasone furoate ratiopharm till barn under 6 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### *Äldre*

Någon dosjustering behövs inte i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Någon dosjustering behövs inte i denna grupp (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Någon dosjustering behövs inte hos patienter med nedsatt leverfunktion. (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Fluticasone furoate ratiopharm nässpray är endast avsedd för intranasal användning.

Den intranasala sprayen ska omskakas före användning och efter det skall skyddskåpan avlägsnas. Före första användningen skall sprayflaskan laddas genom att trycka ned sprayknappen minst 6 gånger (tills en jämn spraydusch ses), medan sprayflaskan hålls upprätt.

Återladdning (ungefär 6 sprayningar tills en jämn spraydusch ses) är endast nödvändigt om skyddskåpan varit av under 5 dagar eller om nässprayen inte använts på 30 dagar eller mer.

Sprayflaskan ska rengöras efter varje användning och skyddskåpan ska sättas tillbaka.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Systemiska kortikosteroideffekter

Nasala kortikosteroider kan ge systempåverkan, särskilt om höga doser ges under längre behandlingsperioder. Det är mycket mindre troligt att denna påverkan uppträder vid intranasal behandling jämfört med orala kortikosteroider, och den kan variera mellan patienter och olika kortikosteroidformuleringar. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar, innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Behandling med nasala kortikosteroider i högre doser än vad som rekommenderas kan orsaka kliniskt betydelsefull binjurebarksuppression. Om det finns tecken på att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av systemisk kortikosteroid övervägas i samband med perioder av stress eller inför elektiv kirurgi.

Flutikasonfuroat 110 mikrogram en gång om dagen ledde inte till hämmad hypotalamus-hypofys-binjurebark (HPA)-axel hos vuxna, ungdomar eller barn. Däremot ska dosen intranasalt flutikasonfuroat minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av riniten uppnås. Som med alla intranasala kortikosteroider ska hänsyn tas till den totala systembelastningen när andra former av kortikosteroidbehandling används samtidigt.

Vid misstanke om nedsatt binjurefunktion, bör försiktighet iaktas vid övergång från peroral kortikosteroidbehandling till flutikasonfuroat.

#### Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal kortikosteroidanvändning. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten övervägas för remittering till en oftalmolog för utvärdering av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSKR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

#### Hämmad tillväxt

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. En minskad tillväxthastighet har observerats hos barn som behandlas med flutikasonfuroat 110 mikrogram dagligen under ett år (se avsnitt 4.8 och 5.1). Därför bör barn behandlas med lägsta möjliga effektiva dos som ger adekvat symtomkontroll (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av tillväxten hos barn som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten blir långsammare bör behandlingen omprövas för att om möjligen minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. Dessutom bör pediatrik specialkonsultation övervägas (se avsnitt 5.1).

#### Patienter som behandlas med ritonavir

Samtidig administrering med ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad systemexponering av flutikasonfuroat (se avsnitt 4.5).

#### Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller bensalkoniumklorid. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Interaktion med CYP3A4 hämmare

Flutikasonfuroat elimineras snabbt genom höggradig förstapassage-metabolism medierad av cytokrom P450 3A4.

Baserat på data med en annan glukokortikoid (flutikasonpropionat) som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte att flutikasonfuroat ges i kombination med ritonavir på grund av ökad risk för systemexponering för flutikasonfuroat.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av flutikasonfuroat med potenta CYP3A4-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat eftersom en ökad risk för systemiska biverkningar förväntas. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan överväger risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienten övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. I en interaktionsstudie med intranasalt flutikasonfuroat och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol fanns fler individer med mätbara flutikasonfuroatkoncentrationer i ketokonazolgruppen (6 av 20 personer) jämfört med placebo (1 av 20). Denna lilla ökning i exponering visade ingen statistiskt signifikant skillnad i 24 timmars serumkortisolnivåer mellan de två grupperna.

Enzyminduktions- och inhibitionsdata har inte givit några teoretiska hållpunkter att metabola interaktioner sker mellan flutikasonfuroat och andra cytokrom P450-medierade substanser vid kliniskt relevanta intranasala doser. Några kliniska studier har därför inte gjorts för att undersöka interaktioner mellan flutikasonfuroat och andra läkemedel.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med flutikasonfuroat saknas. I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar som gomspalt och intra-uterin tillväxthämning. Detta förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade intranasala doser som ger minimal systemexponering (se avsnitt 5.2). Gravida kvinnor ska endast behandlas med flutikasonfuroat då den förväntade nyttan för modern överväger de tänkbara riskerna för fostret eller barnet.

#### Amning

Uppgift saknas om intranasalt flutikasonfuroat passerar över i modersmjölk hos människa. Behandling med flutikasonfuroat av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

#### Fertilitet

Det finns inga uppgifter gällande fertilitet hos människor.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluticasone furoate ratiopharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen vid behandling med flutikasonfuroat är epistaxis, nasal ulceration och huvudvärk. De mest allvarliga biverkningarna har varit sällsynta rapporter om överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi (mindre än 1 fall av 1 000 patienter).

#### Biverkningstabell

Över 2 700 patienter har behandlats med flutikasonfuroat i säkerhets- och effektstudier gällande säsongsbunden och perenn allergisk rinit. Den pediatrika exponeringen för flutikasonfuroat i säkerhets- och effektstudier gällande säsongsbunden och perenn allergisk rinit inkluderade 243 patienter i åldern 12 till < 18 år, 790 patienter i åldern 6 till < 12 år och 241 patienter i åldern 2 till < 6 år.

Data från omfattande kliniska prövningar har utnyttjats för att bestämma biverkningsfrekvenserna. Frekvensintervallerna är definierade som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b><i>Immunsystemsjukdomar</i></b>	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, utslag och urtikaria.
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>	
Vanliga:	Huvudvärk
<b><i>Ögon</i></b>	
Ingen känd frekvens:	Övergående okulära förändringar (se "Klinisk erfarenhet"), dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<b><i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i></b>	
Mycket vanliga:	Epistaxis*
Vanliga:	Nasal ulceration, dyspné**
Mindre vanliga:	Rinalg, obehag i näsan (däribland sveda, irritation och ömhet i näsan), torrhet i näsan.
Mycket sällsynta:	Nasal ulceration, dyspné**
Ingen känd frekvens:	Bronkospasm
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv (barn)</i></b>	
Ingen känd frekvens:	Hämmad längdtillväxt (se "Klinisk erfarenhet")***

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Epistaxis*

\*Epistaxis rapporterades i allmänhet som lätt till måttlig. Hos vuxna och ungdomar var incidensen för epistaxis högre vid långtidsbehandling (mer än 6 veckor) än vid korttidsbehandling (högst 6 veckor).

### *Systemiska effekter*

Systemiska effekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser under långa perioder (se avsnitt 4.4). Hämning av tillväxten har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider.

\*\*Fall av dyspné rapporterades hos mer än 1 % av patienterna under kliniska studier med flutikasonfuroat. Liknande frekvenser observerades också i placebo-grupperna.

## Pediatrik population

Säkerheten hos barn under 6 år har inte fastställts. Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar som observerats i den pediatrika populationen är liknande dem i den vuxna populationen.

### *Epistaxis*

\*I kliniska studier på barn vid upp till 12 veckors behandlingstid, var incidensen för epistaxis lika hos patienter som fick flutikasonfuroat som hos patienter som fick placebo.

### *Tillväxthämning*

\*\*\* I en ettårig klinisk studie som utvärderade tillväxt hos prepubertala barn som fick 110 mikrogram flutikasonfuroat en gång dagligen, observerades en genomsnittlig behandlingsskillnad på -0,27 cm per år i tillväxthastighet jämfört med placebo (se ”Klinisk effekt och säkerhet”).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I en biotillgänglighetsstudie observerades inga systembiverkningar efter intranasala doser upp till 2 640 mikrogram per dag under tre dagar (se avsnitt 5.2).

Akut överdosering fordrar sannolikt ingen behandling förutom observation.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid nässjukdomar, kortikosteroider

ATC-kod: R01AD12

### Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat är en syntetisk trifluorinerad kortikosteroid som har mycket hög affinitet till glukokortikoidreceptorn och har en potent antiinflammatorisk effekt.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna och ungdomar*

Jämfört med placebo förbättrade flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen signifikant nässymtom (bestående av rinnsnuva, nästäppa, nysningar och klåda i näsan) samt ögonsymtom (bestående av klåda/brännande känsla, tårade/rinnande och röda ögon) i alla de fyra studier som utfördes. Effekten kvarstod under hela dygnet (24 timmar) vid dosering en gång om dagen.

Den terapeutiska effekten observerades redan inom 8 timmar efter första doseringstillfället och ytterligare förbättring sågs inom de närmaste dagarna.

Flutikasonfuroat nässpray förbättrade signifikant patientens upplevda behandlingssvar och patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i alla fyra studierna.

#### *Perenn allergisk rinit hos vuxna och ungdomar*

Flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen förbättrade signifikant nässymtom liksom patientens upplevda behandlingssvar jämfört med placebo i tre studier.

Flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen förbättrade signifikant ögonsymtom liksom patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) jämfört med placebo i en studie. Effekten kvarstod under hela dygnet (24 timmar) vid dosering en gång om dagen.

I en tvåårig studie utformad för att utvärdera okulär säkerhet av flutikasonfuroat (110 mikrogram intranasal spray en gång dagligen), fick vuxna och ungdomar med perenn allergisk rinit antingen flutikasonfuroat (n = 367) eller placebo (n = 181). De primära resultaten [tid till ökad bakre subkapsulär opacitet ( $\geq 0,3$  från baslinjen i Lens Opacities Classification System, version III (LOCS III grad)) och tid till ökning av intraokulärt tryck (IOP;  $\geq 7$  mmHg från baslinjen)] var inte statistiskt signifikant mellan de två grupperna. Ökning i bakre subkapsulär opacitet ( $\geq 0,3$  från baslinjen) var mer frekvent hos individer som behandlats med flutikasonfuroat 110 mikrogram [14 (4 %)] jämfört med placebo [4 (2 %)] och var av övergående natur för tio individer i flutikasonfuroatgruppen och för två individer i placebogruppen. Ökning i IOP ( $\geq 7$  mmHg från baslinjen) var mer frekvent hos individer som behandlades med flutikasonfuroat 110 mikrogram: 7 (2 %) för flutikasonfuroat en gång dagligen och 1 (< 1 %) för placebo. Dessa händelser var av övergående natur för sex individer i flutikasonfuroatgruppen och för en individ i placebogruppen. Vid vecka 52 och 104, hade 95 % av individerna i båda behandlingsgrupperna bakre subkapsulära opacitetsvärden inom  $\pm 0,1$  av baslinjens värden för varje öga och vid vecka 104, hade  $\leq 1$  % av individerna i båda behandlingsgrupperna en ökning med  $\geq 0,3$  från baslinjen i bakre subkapsulär opacitet. Vid vecka 52 och 104, hade majoriteten av individerna (> 95 %) IOP-värden inom  $\pm 5$  mmHg av baslinjens värden. Ökningar i bakre subkapsulär opacitet eller IOP åtföljdes inte av några biverkningar av katarakt eller glaukom.

### Pediatrisk population

#### *Säsongsbunden och perenn allergisk rinit hos barn*

Dosering till barn är baserat på utvärdering av effektdata på ett tvärsnitt av den allergiska rinitpopulationen bland barn.

Vid säsongsbunden allergisk rinit var flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen effektivt, men inga signifikanta skillnader observerades mellan flutikasonfuroat nässpray 55 mikrogram en gång om dagen och placebo på något effektmått.

Vid perenn allergisk rinit uppvisade flutikasonfuroat nässpray 55 mikrogram en gång om dagen en mer konsekvent effektprofil än flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen under 4 veckors behandling. *Post hoc*-analyser efter 6 och 12 veckor i samma studie såväl som en 6-veckors HPA-axel-säkerhetsstudie stöder att flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen är effektivt. En 6-veckors studie som utvärderade effekten av flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram en gång om dagen på



binjurebarkfunktionen hos barn i åldern 2 till 11 år visade ingen signifikant påverkan på 24-timmars serumkortisol jämfört med placebo.

I en randomiserad, dubbelblind, ettårig, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper gällande tillväxt, utvärderades effekten av flutikasonfuroat nässpray 110 mikrogram dagligen på tillväxthastighet hos 474 prepubertala barn (5 till 7,5 års ålder för flickor och 5 till 8,5 års ålder för pojkar) med stadiometri. Den genomsnittliga tillväxthastigheten under en behandlingperiod på 52 veckor var lägre hos de patienter som fick flutikasonfuroat (5,19 cm/år) jämfört med placebo (5,46 cm/år). Den genomsnittliga behandlingsskillnaden var -0,27 cm per år (95 % CI: -0,48 till -0,06).

#### *Säsongsbunden och perenn allergisk rinit hos barn (under 6 år)*

Säkerhets- och effektstudier har gjorts på totalt 271 patienter i åldern 2 till 5 år, både gällande säsongsbunden och perenn allergisk rinit, varav 176 exponerades för flutikasonfuroat. Säkerhet och effekt har inte blivit tillräckligt utvärderat i denna grupp.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Flutikasonfuroat genomgår en ofullständig absorption och en höggradig första-passage metabolism i lever och tarm som ger negligerbar systemexposition. Den intranasala dosen 110 mikrogram en gång om dagen ger inga mätbara plasmakoncentrationer (< 10 pg/ml). Den absoluta biotillgängligheten av intranasalt administrerat flutikasonfuroat är 0,50 %, så att mindre än 1 mikrogram flutikasonfuroat skulle bli systemsikt tillgängligt efter 110 mikrogram (se avsnitt 4.9).

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av flutikasonfuroat är högre än 99 %. Flutikasonfuroat har en omfattande distribution med en distributionsvolym av 608 liter i medeltal vid steady-state.

### Metabolism

Flutikasonfuroat bryts snabbt ned via den systemiska cirkulationen (totalt plasma-clearance är 58,7 liter/timme) genom en huvudsaklig metabolism i levern där flutikasonfuroat metaboliseras till en inaktiv 17 $\beta$ -karboxylmetabolit (GW694301X) via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Den huvudsakliga nedbrytningen sker via hydrolys av S-fluorometylkarbotioat till en 17 $\beta$ -karboxylsyrametabolit. *In vivo*-studier har inte kunnat visa att flutikason skulle bildas genom spjälkning av furoatdelen.

### Elimination

Eliminationen sker huvudsakligen via feces efter oral och intravenös administrering som tyder på utsöndring av flutikasonfuroat och dess metaboliter via gallan. Efter intravenös administrering är eliminationsfasens halveringstid ungefär 15,1 timmar. Utsöndringen via urin är cirka 1 % och 2 % efter oral respektive intravenös dos.

### Paediatrik population

Hos majoriteten av patienterna är flutikasonfuroat inte mätbart (< 10 pg/ml) efter intranasal dosering av 110 mikrogram en gång om dagen. Mätbara nivåer sågs hos 15,1 % av barnen efter 110 mikrogram intranasalt en gång om dagen och endast hos 6,8 % av barnen efter 55 mikrogram en gång om dagen. Inga tecken på högre mätbara nivåer av flutikasonfuroat sågs hos de mindre barnen (under 6 år). Hos barnen med mätbara nivåer var medianvärdet för flutikasonfuroatkoncentrationerna efter en dos på 55 mikrogram 18,4 pg/ml och 18,9 pg/ml för barn i åldern 2-5 år respektive 6-11 år. Efter 110 mikrogram var mediankoncentrationerna hos barnen med mätbara nivåer 14,3 pg/ml och 14,4 pg/ml för barn i åldern 2-5 år respektive 6-11 år. Medianvärdena var likartade dem som sågs hos vuxna (över 12 år), där koncentrationerna vid mätbara nivåer var 15,4 pg/ml och 21,8 pg/ml efter 55 mikrogram respektive 110 mikrogram.

### Äldre

Endast ett fåtal äldre patienter (> 65 år, n = 23/872; 2,6 %) bidrog med farmakokinetiska data.

Inga tecken på högre incidens av mätbara flutikasonfuroatkoncentrationer sågs hos äldre jämfört med yngre personer.

#### Nedsatt njurfunktion

Flutikasonfuroat har inte kunnat spåras i urin hos friska frivilliga efter intranasal administrering. Mindre än 1 % dosrelaterade ämnen utsöndras i urinen. Nedsatt njurfunktion förväntas därför inte påverka flutikasonfuroats farmakokinetik.

#### Nedsatt leverfunktion

Data saknas från patienter med nedsatt leverfunktion som fått intranasalt flutikasonfuroat. Data finns från patienter med nedsatt leverfunktion som fått inhalerat flutikasonfuroat (som flutikasonfuroat eller flutikasonfuroat/vilanterol) som också är giltiga för intranasal dosering. I en studie på patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) gav 400 mikrogram oralt inhalerade enkeldoser flutikasonfuroat ett något ökat  $C_{max}$  (42 %) och  $AUC_{(0-\infty)}$  (172 %) och en obetydlig minskning (i medeltal 23 %) av kortisolnivåerna hos patienter jämfört med friska personer. Efter upprepad dosering av oralt inhalerat flutikasonfuroat/vilanterol under 7 dagar ökade den systemiska exponeringen av flutikasonfuroat (i medeltal 2-faldigt mätt med  $AUC_{(0-24)}$ ) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) jämfört med friska personer. Ökningen av den systemiska exponeringen av flutikasonfuroat hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (flutikasonfuroat/vilanterol 200/25 mikrogram) var förknippad med en minskning av serumkortisolet på i medeltal på 34 % jämfört med friska personer. Ingen effekt på serumkortisolet konstaterades hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (flutikasonfuroat/vilanterol 100/12,5 mikrogram). Baserat på dessa data förväntas inte en dosering av 110 mikrogram intranasalt flutikasonfuroat ge kortisolsuppression hos denna patientpopulation.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De allmäntoxikologiska fynden överensstämmer med dem som är kända för övriga kortikosteroider och som associeras med överdriven farmakologisk aktivitet. Dessa fynd förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade nasala doser som ger minimal systemexponering. Inga gentoxiska effekter av flutikasonfuroat har observerats i konventionella gentoxiska test. Vidare sågs ingen behandlingsrelaterad ökning av tumorincidens efter två års inhalationsstudier på råttor och möss.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glukos  
Mikrokristallin cellulosa (E 460)  
Karmellosnatrium (E 466)  
Polysorbat 80 (E 433)  
Bensalkoniumklorid  
Dinatriumedetat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

I öppnad förpackning: 2 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.  
Behåll alltid skyddskåpan på.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

12 ml typ III (glas)flaska av bärnstensfärgat glas försedd med doseringspraypump (polypropen/aluminium) och näsapplikator (polypropen) samt skyddskåpa.

Läkemedlet finns tillgängligt i en förpackningsstorlek: 1 flaska med 120 spraydoser.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41956

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.5.2024