

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flutide 50 mikrogrammaa/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vesisuspensio, joka sisältää 0,5 mg (500 mikrogrammaa) /ml flutikasonipropionaattia.

Yksi suihke (sumuteannos) vapauttaa 100 mg suspensiota, joka sisältää 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen sumuteannos (yksi suihke) sisältää 20 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen läpinäkymätön vesisuspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flutide on tarkoitettu yli 18-vuotiaille aikuisille.

Heinänuhan oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (yli 18-vuotiaat):

Suosittelun annos on kaksi suihketta kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa (200 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) mieluiten aamuisin. Tapauksissa, joissa oireet ovat vaikeat, voidaan tarvita kaksi suihketta kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa, mutta vain lyhytaikaiseen käyttöön. Kun oireet on saatu hallintaan, voidaan siirtyä ylläpitoannokseen, joka on yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa. Jos oireet uusiutuvat, annostusta voidaan lisätä. On käytettävä pienintä annosta, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa.

Suurimman vuorokausiannoksen ei pidä ylittää neljää suihketta kumpaankin sieraimeseen.

Joillakin potilailla hoidosta ei saada täyttä hyötyä ensimmäisinä hoitopäivinä. Siksi potilailla, joilla on ollut aikaisemmin kausiluonteista allergista nuhaa, voi olla tarpeen aloittaa hoito muutama päivä ennen siitepölykauden arvioitua alkua oireiden ehkäisemiseksi. Valmisteen säännöllinen käyttö on suositeltavaa täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi. Hoitoa ei tule jatkaa enää sen jälkeen, kun altistus allergeeneille päättyy.

Joillakin potilailla täysi hyöty saavutetaan vasta, kun hoitoa on jatkettu yhtäjaksoisesti 3–4 päivää.

Iäkkäät potilaat: Tavallinen aikuisten annos soveltuu tälle potilasryhmälle.

Pediatriset potilaat

Nenäsumutetta ei pidä käyttää lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, kokemuksen puutteen takia.

Antotapa

Ainoastaan intranasaaliseen käyttöön. Ei saa käyttää silmiin tai suuhun.

Ravistettava kevyesti ennen käyttöä.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa, tai jos nenäsumutinta ei ole käytetty pitkään aikaan, pullo on valmisteltava käyttökuntoon painelemalla pumppua, kunnes suuttimesta tulee tasainen suihke.

Sumutteen käyttämiseksi suutin asetetaan yhteen sieraimen toisen sieraimen ollessa suljettuna ja varmistetaan, että suutin on suunnattu nenän väliseinästä pois päin. Sumutetta suihkutetaan sieraimen sisäänhengityksen aikana, ja sen jälkeen hengitetään ulos suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos oireet eivät parane 7 päivässä, hoito tulee lopettaa tai keskustella lääkärin kanssa.

Lääkärin kanssa tulee keskustella myös silloin, jos oireet ovat lievittyneet, mutta eivät ole riittävästi hallinnassa.

Valmistetta ei tule käyttää yli kolmea kuukautta yhtäjaksoisesti ilman lääkärin määräystä.

Seuraavissa tapauksissa tulee keskustella lääkärin kanssa ennen valmisteen käyttöä:

- muiden kortikosteroidivalmisteiden, kuten tablettien, voiteiden, astmalääkkeiden, vastaavien nenäsumutteiden tai silmä-/nenätippojen samanaikainen käyttö
- nenän käytävien tai sivuonteloiden infektiot
- tuore nenävamma tai nenäleikkaus tai nenähaavaumien ongelmat.

Nenään annettavien kortikosteroidien käyttö suositeltua suuremmilla annoksilla voi aiheuttaa kliinisesti merkittävää lisämunaisten toiminnan heikkenemistä. Jos näyttää siltä, että on käytetty suositeltuja suurempia annoksia, tulisi harkita lisäksi systeemistä kortikosteroidilääkitystä rasituksen tai elektiivisen kirurgisen toimenpiteen yhteydessä.

Merkittäviä yhteisvaikutuksia voi esiintyä flutikasonipropionaatin ja voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien, esim. ketokonatsolin, ja proteaasin estäjien, kuten ritonaviirin ja kobisistaatin kanssa. Tämä voi lisätä systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille (ks. kohta 4.5).

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. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen sekä harvemmin luun mineraalitiheyden pieneneminen, vaikutukset glukoosiaineenvaihduntaan ja psykologiset ja käyttäytymiseen

liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten ja topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa ärsytystä, ja varsinkin pitkäaikaiskäytössä turvotusta nenän limakalvoilla (ks. kohta 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on intranasaalisen annon jälkeen normaalisti pieni, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Siksi flutikasonipropionaatin aiheuttamat kliinisesti merkitsevät lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

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.

Terveille henkilöille tehdyssä yhteisvaikutuksia koskevassa tutkimuksessa ritonaviiri (erittäin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti päivässä monisatakertaisti flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa, mikä pienensi plasman kortisolipitoisuutta huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat.

Muut sytokromi P450 3A4:n estäjät lisäävät erittäin vähän (erytromysiini) tai vähän (ketokonatsoli) systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille ilman mainittavaa seerumin kortisolipitoisuuden pienenemistä. Varovaisuutta on noudatettava, jos käytetään yhtä aikaa sytokromi P450 3A4:n estäjiä, varsinkin potenttien estäjien käytössä ja pitkäaikaisessa käytössä, sillä ne voivat lisätä systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Flutikasonipropionaatin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävää näyttöä. Kortikosteroidien anto tiineille eläimille voi aiheuttaa sikiön kehityshäiriöitä, mukaan luettuna suulakihalkiota ja sikiön kasvun hidastumista. Ihmisillä sikiöön voi siksi kohdistua erittäin vähäinen riski tällaisten vaikutusten ilmaantumisesta. On kuitenkin huomattava, että eläimillä sikiömuutokset ilmaantuvat suhteellisen pitkäaikaisen systeemisen altistuksen seurauksena. Suora intranasaalinen anto varmistaa minimaalisen systeemisen altistuksen (ks. kohta 5.3.)

Muiden lääkkeiden tavoin myös tämän lääkkeen käyttö raskauden aikana edellyttää lääkkeen tuomien mahdollisten etujen punnitsemista mahdollisiin riskeihin nähden. Siksi valmistetta tulee käyttää ainoastaan lääkärin ohjeiden mukaisesti raskauden aikana.

Imetys

Flutikasonipropionaatin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Flutikasonin subkutaaninen anto imettäville laboratoriorotille aiheutti mitattavissa olevia pitoisuuksia plasmassa, ja maidossa oli merkkejä flutikasonipropionaatista. Valmistetta ei kuitenkaan havaittu plasmassa intranasaalisen annon jälkeen kädellisille, ja siksi on epätodennäköistä, että sitä havaittaisiin maidossa.

Käytettäessä valmistetta imettäville äideille, sen terapeuttiset hyödyt on punnittava äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuviin riskeihin nähden. Siksi valmistetta tulee käyttää ainoastaan lääkärin ohjeiden mukaisesti imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja flutikasonin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutide-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin haittatapahtuma valmisteen annon jälkeen on nenäverenvuoto; useimmissa tapauksissa ne eivät kuitenkaan ole luonteeltaan vakavia ja loppuvat itsestään. Vakavimmat haittatapahtumat ovat anafylaksia/anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi ja nenän väliseinän perforaatio.

Alla luetellut haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($> 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($> 1/1000, < 1/100$), harvinainen ($> 1/10\ 000, < 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) mukaan lukien yksittäiset raportit. Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset määriteltiin yleisesti kliinisten tutkimusten tulosten perusteella. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittavaikutukset määriteltiin yleisesti spontaanisti raportoiduista haittavaikutuksista. Jaettaessa haittatapahtumille yleisyydet, plaseboryhmässä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, anafylaksia/anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, ihottuma, kasvojen tai kielen turvotus	Hyvin harvinainen
Hermosto	Päänsärky, epämiellyttävä maku, epämiellyttävä haju	Yleinen
Silmät	Glaukooma, silmänpaineen nousu, harmaakaihi	Hyvin harvinainen
	Näön hämärtyminen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen

	Nenän kuivuus, nenän ärsytys, nielun kuivuus, nielun ärsytys	Yleinen
	Nenän väliseinän perforaatio	Hyvin harvinainen
	Nenän haavaumat	Tuntematon

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mikäli valmistetta annetaan suositeltua suurempia annoksia pitkiä aikoja, lisämunuaisten toiminta saattaa tilapäisesti heikentyä.

Valmisteen akuutin tai kroonisen yliannostelun vaikutuksista ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Flutikasonipropionaatti on glukokortikosteroidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus glukokortikoidireseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasalisesti (200 mikrogrammaa/vrk), ei seerumin kortisolipitoisuudessa havaittu merkittävää muutosta 24 tunnin aikana verrattuna lumelääkityksen aikana mitattuun pitoisuuteen (suhde 1,01; 90 % CI 0,9-1,14).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla potilailla, joilla oli allerginen kausinuha tai ympärivuotinen nuha, tehtiin satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja kliinisiä kokeita, joissa tutkittiin flutikasonipropionaattia sisältävää nenäsumutetta (200 mikrogrammaa kerran päivässä). Nenän tukkoisuudesta johtuvia sivuontelovaivoja ja –

painetta allergisessa nuhassa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa 12 vuotta täyttäneillä potilailla. Lume lääkkeeseen verrattuna flutikasonipropionaattia sisältävä nenäsumute paransi merkitsevästi nenäoireita (mukaan lukien nenän vuotamista, nenän tukkoisuutta, aivastelua ja nenän kutinaa) ja silmäoireita (silmien kutinaa, vuotamista ja punoitusta) ($p < 0,05$). Vaikutus kesti yli 24 tunnin annosteluvälin. Molemmissa tutkimuksissa sivuontelokipu ja –paineen tunne vähenivät merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna toisella hoitoviikolla, ja yhdessä tutkimuksessa ensimmäisellä hoitoviikolla ($p < 0,05$).

22:n flutikasonipropionaattia sisältävällä nenäsumutteella tehdyn kliinisen tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti, että terapeutinen vaikutus alkaa 12 tunnin kuluessa, ja joillakin potilailla jo 2–4 tunnin kuluessa ensimmäisestä flutikasonipropionaattia sisältävän nenäsumutteen antokerrasta.

Allergisten kausinuhaoireiden alkamisen ehkäisemistä on arvioitu kahdessa tutkimuksessa flutikasonipropionaattia sisältävällä nenäsumutteella (200 mikrogrammaa kerran päivässä) 12 vuotta täyttäneillä potilailla. Flutikasonipropionaattia sisältävää nenäsumutetta verrattiin 2 % dinatriumkromoglikaattia sisältävään vesipitoiseen nenäsumutteeseen (tutkimuksessa 1), tai flutikasonipropionaattia sisältävän nenäsumutteen ja suun kautta annettavan setiritsiinin (10 mg päivässä) yhdistelmähoitoon (tutkimuksessa 2). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja rinnakkaisryhmätutkimuksia. Flutikasonipropionaattia sisältävällä nenäsumutteella hoidetuilla potilailla oli merkitsevästi enemmän oireettomia päiviä (ei esim. aivastelua, nenän vuotamista, tukkoisuutta ja kutinaa) verrattuna dinatriumkromoglikaatti-hoitoa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,01$). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut eroja silmäoireiden helpottumisessa. Merkitseviä eroja flutikasonipropionaattia sisältävän nenäsumutteen ja suun kautta annettavan setiritsiinin yhdistelmähoidossa ei havaittu verrattuna pelkästään flutikasonipropionaattia sisältävään nenäsumutteeseen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasalisesti (200 mikrogrammaa/vrk), vakaan tilan huippupitoisuudet plasmassa eivät olleet mitattavissa useimmilta yksilöiltä ($< 0,01$ ng/ml). Suurin havaittu C_{max} -arvo oli 0,017 ng/ml. Suora imeytyminen nenästä on erittäin vähäistä flutikasonin pienen vesiliukoisuuden vuoksi, ja suurin osa annoksesta lopulta niellään. Oraalisen annon jälkeen systeeminen altistus on < 1 % heikon imeytymisen ja ensikierron metabolian vuoksi. Nenään annetusta annoksesta ja niellystä annoksesta johtuva systeeminen kokonaisimeytyminen on siten merkityksetöntä.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatilla on suuri jakautumistilavuus tasapainotilassa (noin 318 l). Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen suuri (91 %).

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksan kautta inaktiiviksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450 entsyymien CYP3A4 avulla. Nieltynä flutikasonipropionaatti käy myös läpi laajan ensikierron metabolian. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4-estäjiä, kuten ketokonatsolia ja ritonaviiria, koska se saattaa lisätä systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille.

Eliminaatio

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminaationopeus annosalueella 250–1000 mikrogrammaa on lineaarinen ja sen plasmapuhdistuma on suuri ($Cl = 1,1$ l/min). Huippupitoisuudet plasmassa laskevat noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa, ja vain matalat pitoisuudet plasmassa liittyvät eliminaation puoliintumisaikaan, joka on 7,8 tuntia. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on erittäin vähäinen ($< 0,2$ %), ja poistuma karboksyylihappometaboliitteina on alle 5 %.

Suurin osa annoksesta erittyy sappeen flutikasonipropionaattina ja metaboliitteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa on todettu vain potenteille kortikosteroideille tyypillisiä vaikutuksia ja vain huomattavasti terapeuttisen annossuosituksen ylittävillä annoksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuuskokeissa ei todettu uusia vaikutuksia. Flutikasonipropionaatilla ei ole mutageenista vaikutusta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä sillä todettu tuumorigeenista potentiaalia jyrsijöillä. Eläinmalleissa se on ollut sekä ei-ärsyttävä että ei-herkistävä.

Saataavissa olevat eläimiä koskevat ei-kliniiset tiedot osoittavat, että kliinisen terapeuttisen annoksen ylittävillä annoksilla bentsalkoniumkloridin toistuva intranasaalinen anto voi aiheuttaa levyepiteelin metaplasiaa, vähentää värekarvojen ja pikarisolujen määrää ja vähentää liman eritystä erityisesti nenän limakalvolla, jossa paikallisesti käytetyn aineen pitoisuus on suurin. Lisäksi kollektiiviset kliiniset tiedot osoittavat, että bentsalkoniumkloridin lyhytaikainen inhalointi voi aiheuttaa bronkokonstriktiota astmaatikoille ja toistuvasti käytettynä paradoksaalista bronkokonstriktiota vaikeasta astmasta kärsiville. Haittavaikutuksia nenän värekarvoihin ja limakalvoihin ei kuitenkaan ole osoitettu raportoiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Vedetön glukoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Karmelloosinatrium
Fenyylietyylialkoholi
Bentsalkoniumkloridi
Polysorbaatti 80
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

120 annosta: 3 vuotta.

60 annosta: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Ruskea lasipullo, jossa on muovi-, kumi- ja metalliosista koostuva annostelupumppu, polypropeenista valmistettu nenäapplikaattori ja polypropeenista valmistettu suojuus.

Jokaisessa pullossa on 60 sumuteannosta, joiden yhteenlaskettu sisältö on vähintään 7,0 g tai 120 sumuteannosta, joiden yhteenlaskettu sisältö on vähintään 14,0 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare ApS
Postboks 61,
2610 Rødovre,
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32208

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.7.2015
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.06.2020