

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flurhin 50 mikrogrammaa/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sisältää 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia per annos (sumutus).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Valkoinen läpinäkymätön suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen kausinuhan ja ympärivuotisen nuhan estohoito ja hoito.

Flurhin on tarkoitettu aikuisille sekä vähintään 12-vuotiaille nuorille ja 4–12-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Flurhin on tarkoitettu vain annettavaksi nenään.

Vältä kontaktia silmien kanssa.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Suosittelun annos on kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen kaksi kertaa vuorokaudessa. Suurin vuorokausiannos on neljä sumutusta kumpaankin sieraimeseen.

Pediatriset potilaat

4–12-vuotiaat lapset

Suosittelun annos on yksi sumutus kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita yksi sumutus kumpaankin sieraimeseen kaksi kertaa vuorokaudessa. Suurin vuorokausiannos on kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen.

Alle 4-vuotiaat lapset

Flurhin-nenäsumutetta ei pidä käyttää alle 4-vuotiaille lapsille, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa näille potilaille ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Tavallinen aikuisten annos soveltuu tälle potilasryhmälle.

Täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi on tärkeää, että valmistetta käytetään säännöllisesti. Potilaalle tulee selittää, että lääkkeen vaikutus ei ilmene heti hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi hyöty sumutteesta saadaan vasta 3-4 hoitopäivän jälkeen.

Antotapa

Ravistettava ennen käyttöä.

Jos uusi sumutinpullo otetaan ensimmäistä kertaa käyttöön tai jos sumutinpulloa ei ole vähään aikaan käytetty, sumuttimen pumppua pitää esitäyttää, kunnes saadaan hienojakoinen sumutus.

Sumuttimen käyttö: Aseta sumuttimen suutin toiseen sieraimeseen ja pidä toinen sierain suljettuna. Suuntaa sumuttimen suutin pois nenän väliseinästä. Sumuta sieraimeseen ja hengitä samalla sisään. Hengitä sen jälkeen suun kautta ulos.

Sumuttimen pumppu on puhdistettava aina käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurin oireiden lievittyminen on havaittavissa vasta 3–4 hoitopäivän jälkeen.

Paikalliset infektiot: Nenän käytävien ja sivuonteloiden infektiot on hoidettava asianmukaisesti, mutta ne eivät ole kontraindikaatio flutikasonipropionaattinäsosumutteen käytölle.

Flurhin-nenäsumutteella voidaan allergisen kausinuhan oireet useimmissa tapauksissa hallita, mutta poikkeuksellisen voimakas altistuminen siitepölyallergeeneille saattaa joskus tehdä asianmukaisen lisähoidon välttämättömäksi.

Suositteluja suurempien nenään annettavien kortikosteroidiannosten käyttö saattaa johtaa kliinisesti merkitsevään lisämunaissuppressioon. Jos näyttää siltä, että on käytetty suositeltuja suurempia annoksia, tulisi harkita lisäksi systeemistä kortikosteroidilääkitystä rasituksen tai elekttiivisen kirurgisen toimenpiteen yhteydessä (ks. kohdasta 5.1 tietoa intranasalisesta flutikasonipropionaatista).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, kun potilaat ovat käyttäneet sekä flutikasonipropionaattia että ritonaviiria. Samanaikainen käyttö on johtanut systeemiin kortikosteroidihaittavaikutuksiin, kuten Cushingin oireyhtymään ja lisämunaissuppressioon. Samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Vaihdettaessa potilaan systeemistä steroidihoitoa Flurhin-hoitoon on noudatettava varovaisuutta, jos on aihetta olettaa, että potilaan lisämunuaisten toiminta on heikentynyt.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Tällaiset vaikutukset ovat paljon vähemmän todennäköisiä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteiden välillä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia voivat olla Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaissuppressio, ja harvemmin kaihi, glaukooma sekä monenlaiset 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 nenään annettavia kortikosteroideja suositusten mukaisina annoksina (ks. tiedot pediatriasta potilaista).

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.

Flurhin sisältää bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä nenän limakalvon turvotusta.

Pediatriiset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia voivat olla nuorten kasvun hidastuminen sekä masennus tai aggressiivisuus.

Pituuskasvun hidastumista on raportoitu ilmenneen lapsille, jotka ovat saaneet nenään annettavia kortikosteroideja suositusten mukaisina annoksina. On suositeltavaa, että pitkäaikaista intranasaalista kortikosteroidihoitoa saavan lapsen pituuskasvua seurataan säännöllisesti (esim. stadiometrillä). Jos pituuskasvun epäillään hidastuvan, hoito tulee arvioida uudelleen pyrkien mahdollisuuksien mukaan vähentämään nenään annettavan kortikosteroidin annosta pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hoitotasapainossa. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärin hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska plasman flutikasonipropionaattipitoisuus on tavallisesti pieni intranasaalisen annon jälkeen, flutikasonipropionaatista aiheutuvat kliinisesti merkitsevät lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja suuresta sytokromi P450 3A4 -välitteisestä systeemisestä puhdistumasta suolistossa ja maksassa.

Yhteiskäytön muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Näiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Terveille tutkittaville nenään annettavalla flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (erittäin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) annoksina

100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa merkittävästi niin, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, kun potilaat ovat käyttäneet sekä nenään annettavaa tai inhaloitavaa flutikasonipropionaattia että ritonaviiria. Samanaikainen käyttö on johtanut systeemisiin kortikosteroidihaittavaikutuksiin, kuten Cushingin oireyhtymään ja lisämunuaissuppressioon. Samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidihaittavaikutuksen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Muut CYP3A4:n estäjät aiheuttavat flutikasonipropionaatin systeemisen altistuksen merkityksettömän (erytromysiini) ja vähäisen (ketokonatsoli) suurenemisen ilman kortisolipitoisuuden merkittävästi pienenemistä seerumissa. Näiden yhdistelmien käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Hoito	Flutikasoni		Kortisoli
	C _{max} (pg/ml)	AUC _{0-t} (pg*h/ml)	AUC ₂₄ -arvon suhde (hoito/lumelääke)
Flutikasoni (200 mikrog nenään)	12	8	1,03 (90 %:n luottamusväli 0,82–1,29)
+ erytromysiini (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	15	55	0,98 (90 %:n luottamusväli 0,80–1,20)
+ ketokonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa)	44	162	0,93 (90 %:n luottamusväli 0,75–1,14)
+ ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	318	3103	0,14 (90 %:n luottamusväli 0,11–0,18)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että flutikasonipropionaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Systeeminen flutikasonipitoisuus on inhalaation jälkeen kuitenkin hyvin pieni, ja istukassa on paljon entsyymejä, jotka voivat metaboloida kortikosteroideja. Sen vuoksi alkion tai sikiön kliinisesti merkittävä altistuminen on epätodennäköistä.

Varmuuden vuoksi Flurhin-nenäsumutteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö flutikasonipropionaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Annettaessa flutikasonipropionaattia subkutaanisesti rotille pitoisuus plasmassa ei ollut mitattavissa ja maidossa oli merkkejä flutikasonipropionaatista. Nenään annon jälkeen ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia rintaruokittuihin vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rintaruokkivalla naisella flutikasonipropionaatin systeeminen altistus on merkityksetön.

Flutikasonipropionaattia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Flutikasonipropionaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Flurhin-nenäsumutteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Nenään annosteltavan flutikasonipropionaatin käytössä on raportoitu näköhäiriöitä. Jos potilaalla on näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, häntä on kehotettava välttämään mm. auton ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin valmisteen annon jälkeen ilmennyt haittavaikutus on nenäverenvuoto. Valtaosa tapauksista ei kuitenkaan ole luonteeltaan vakavia ja häviävät itsestään. Vakavimpia tapahtumia ovat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi ja nenän väliseinän perforaatio.

Hyvin yleiset ja yleiset tapahtumat todettiin yleensä kliinisistä tutkimustiedoista. Hyvin harvinaiset tapahtumat todettiin yleensä valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa. Haittatapahtumien yleisyyksiä määriteltäessä plaseboryhmässä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon.

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä elinjärjestelmittäin ja seuraavien esiintyvyyksien mukaan luokiteltuna:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi, ihottuma, kasvojen ja kielen turvotus	
Hermosto		Päänsärky, epämiellyttävä maku, epämiellyttävä haju		
Silmät			*Glaukooma, silmänpaineen nousu, harmaakaihi	Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Nenän kuivuus, nenän ärsytys, nielun kuivuus, nielun ärsytys	Nenän väliseinän perforaatio**	Nenän haavaumat

* Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä pitkäaikaisessa hoidossa spontaanisti kerätyt haittavaikutukset.

** Luokkavaikutus: raportoitu nenään annettavien kortikosteroidien käytön jälkeen.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos valmisteita käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos valmisteita käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja (ks. kohta 4.4).

Pituuskasvun hidastumista on raportoitu ilmenneen lapsille, jotka ovat saaneet nenään annettavia kortikosteroideja suositusten mukaisina annoksina.(ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Intranasaalisen flutikasonipropionaatin akuutin tai kroonisen yliannostuksen vaikutuksista ei ole tietoja. Annettaessa terveille koehenkilöille intranasaalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia 2 kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan sillä ei todettu olevan vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) toimintaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet, kortikosteroidit, sis. yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: R01AD08

Vaikutusmekanismi

Flutikasonipropionaatilla on nenään annettuna voimakas anti-inflammatorinen vaikutus, mutta ei määritettävissä olevaa systeemistä vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Intranasaalisesti tai paikallisesti (iholle) annettu flutikasonipropionaatti aiheuttaa vain vähän tai ei lainkaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoren lamaantumista.

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasaalisesti (200 mikrogrammaa/vrk), ei seerumin kortisolin AUC-arvossa havaittu merkitsevää muutosta 24 tunnin aikana plasebolääkitykseen verrattuna (suhde 1,01; 90 %:n luottamusväli 0,9–1,14).

Pediatriset potilaat

Esipuberteetti-ikäisille lapsille, iältään 3–9 vuotta, tehtiin vuoden kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu pituuskasvua koskenut tutkimus (rinnakkaisryhmät; 56 potilasta sai nenään annettavaa flutikasonipropionaattia ja 52 lumelääkettä). Tilastollisesti merkitsevää eroa pituuskasvunopeudessa ei havaittu potilailla, jotka saivat nenään annettavaa flutikasonipropionaattia (200 mikrogrammaa vuorokaudessa nenäsuihkeena) verrattuna lumelääkityihin. Arvioitu kasvunopeus vuoden kestäneessä hoidossa oli 6,20 cm/vuosi (keskivirhe = 0,23) lumelääkeryhmässä ja 5,99 cm/vuosi (keskivirhe = 0,23) flutikasonipropionaattiryhmässä. Keskimääräinen ero hoitoryhmien välillä kasvunopeudessa vuoden kestäneen hoidon jälkeen oli 0,20 cm/vuosi (keskivirhe = 0,28, 95 %:n luottamusväli = -0,35, 0,76). Merkkejä kliinisesti merkityksellisistä muutoksista HPA-akselin toiminnassa tai luun mineraalitiheydessä ei havaittu, kun mitattiin kortisolin erittymistä virtsaan 12 tunnin aikana tai luun mineraalitiheyttä kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasaalisesti (200 mikrogrammaa/vrk), vakaan tilan huippupitoisuudet plasmassa eivät olleet mitattavissa useimmilta tutkittavilta (< 0,01 ng/ml). Suurin havaittu C_{max} -arvo oli 0,017 ng/ml. Imeytyminen suoraan nenästä on merkityksetöntä pienen vesiliukoisuuden vuoksi, ja suurin osa annoksesta lopulta niellään. Suun kautta otettuna systeeminen altistus on < 1 % heikon imeytymisen sekä ensikierron metabolian takia. Niellyn annoksen jälkeen nenästä ja suusta imeytymisestä aiheutuva systeeminen kokonaisimeytyminen on siksi merkityksetöntä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksan kautta inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450 -entsyymien CYP3A4 välityksellä. Nieltä flutikasonipropionaatti käy myös läpi laajan ensikierron metabolian.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja ritonaviirin, samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, sillä systeeminen altistus flutikasonipropionaatille voi suurentua.

Eliminaatio

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminaationopeus annosalueella 250–1000 mikrogrammaa on lineaarinen ja sille on tyypillistä suuri puhdistuma plasmasta (Cl = 1,1 l/min). Huippupitoisuudet plasmassa pienenevät noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa ja vain pienet pitoisuudet plasmassa liittyivät terminaaliseen puoliintumisaikaan, joka on 7,8 tuntia. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on merkityksetöntä (< 0,2 %) ja alle 5 % poistuu karboksyylihappometaboliittina. Flutikasonipropionaatin ja sen metaboliittien tärkein eliminaatioreitti on erittyminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa, mukaan lukien lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa, on todettu voimakkailla kortikosteroideille tyypillisiä luokkavaikutuksia vain huomattavasti terapeuttisen annosuosituksen ylittävillä annoksilla. Toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä kokeissa ei todettu uusia vaikutuksia.

Flutikasonipropionaatilla ei ole mutageenista vaikutusta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä sillä todettu tuumorigeenista potentiaalia jyrksijöillä. Eläinmalleissa sen on todettu olevan ärsyttämätön ja herkistämätön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Glukoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E460i) ja karmelloosinatrium (E466)
Fenyylietyylialkoholi
Polysorbaatti 80
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo: 30 kuukautta
Avattu pullo: 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä pullo pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen PP-pullo, jossa PE/PP/EVA-sumutinpumppu. Pakkauskoot 60, 120, 360 (3 x 120) ja 150 sumutusta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37569

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flurhin, 50 mikrogram/dos, nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Innehåller 50 mikrogram flutikasonpropionat per dos (spray).

Hjälpämne med känd effekt: bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension

Vit ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot och behandling av säsongsbunden allergisk rinit och perenn rinit.

Flurhin är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år och äldre samt barn i åldern 4-12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Flurhin är endast avsett för intranasal användning.

Kontakt med ögonen ska undvikas.

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Rekommenderad dos är två sprayningar i vardera näsborren en gång dagligen, helst på morgonen. I vissa fall kan det behövas två sprayningar i vardera näsborren två gånger dagligen. Den maximala dagliga dosen är fyra sprayningar per näsborre.

Pediatrisk population

Barn i åldern 4-12 år

Rekommenderad dos är en sprayning i vardera näsborren en gång dagligen, helst på morgonen. I vissa fall kan det behövas en sprayning i vardera näsborren två gånger dagligen. Den maximala dagliga dosen är två sprayningar per näsborre.

Barn under 4 år

Flurhin ska inte användas till barn under 4 år eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte har fastställts.

Äldre personer

Den normala dosen som är avsedd för vuxna är lämplig.

Regelbunden användning är viktig för att uppnå full terapeutisk effekt. Patienten ska informeras om att effekt inte uppnås omedelbart. Den maximala effekten kan eventuellt uppnås först efter 3-4 dagars behandling.

Administreringssätt

Omskakas före användning.

Ny nässpray och nässpray som inte har använts på ett tag behöver förberedas genom pumpning tills det kommer en jämn spraydusch.

För att använda nässprayer: för in flaskans spets i ena näsborren och täpp till den andra näsborren. Se till att flaskans spets inte riktas mot nässkiljeväggen. Spraya in i näsborren och andas in. Andas sedan ut genom munnen.

Pumpen ska alltid rengöras efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Den maximala effekten kan eventuellt uppnås först efter 3-4 dagars behandling.

Lokala infektioner: Infektioner i näsgångarna eller bihålorna behandlas på sedvanligt sätt, men utgör inte någon specifik kontraindikation till behandling med intranasal flutikasonpropionat.

Fast Flurhin i flesta fall håller säsongsbunden allergisk rinit i styr kan det mot onormalt kraftiga krävande sommarallergener behövas lämplig tilläggsbehandling.

Vid behandling med högre doser av nasala kortikosteroider än rekommenderat kan kliniskt betydelsefull binjuresuppression uppstå. Om det finns tecken på att högre doser än de rekommenderade har använts, ska tillägg av systemisk kortikosteroid övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi. (Se avsnitt 5.1 för data om flutikasonpropionat.)

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som behandlats med både flutikasonpropionat och ritonavir. Samtidig användning resulterade i systembiverkningar av kortikosteroiden inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression. Samtidig användning ska därför undvikas, såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden (se avsnitt 4.5).

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från behandling med systemiskt verkande kortikosteroider till Flurhin, särskilt om det kan antas att binjurefunktionen är störd.

Det är möjligt att långtidsbehandling med nasala kortikosteroider med höga doser kan orsaka systemiska effekter. 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 Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression samt mer sällsynt katarakt, glaukom, en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser (se avsnitt Pediatrik population).

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Flurhin innehåller bensalkoniumklorid. Långtidsanvändning kan orsaka nässlemhinnesvullnad.

Pediatrik population

Potentiella systembiverkningar kan inkludera hämmad längdtillväxt hos ungdomar och depression eller aggression.

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt (t.ex. med stadiometer) hos barn som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om det uppstår misstankar om att längdtillväxten förlångsammats ska behandlingen omprövas för att om möjligen minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. Dessutom ska det övervägas att remittera patienten till en pediatrik specialist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer efter intranasalt administrerat flutikasonpropionat på grund av höggradig förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner av flutikasonpropionat är därför osannolika.

Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4 hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade signifikant plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen tydligt. Efter marknadsföringen har kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner rapporterats hos patienter som samtidigt använt intranasal eller inhalerat flutikasonpropionat och ritonavir. Samtidig användning resulterade i systembiverkningar av

kortikosteroiden inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression. Därför ska samtidig användning undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Andra CYP 3A4-hämmande läkemedel ger en försumbar (erytromycin) eller liten (ketokonazol) ökning av systemexpositionen för flutikasonpropionat utan någon nämnvärd minskning av serumkortisolkoncentrationen. Kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Behandling	Flutikason		Kortisol
	C _{max} (pg/ml)	AUC _{0-t} (pg*h/ml)	AUC ₂₄ -förhållande (behandling/placebo)
Flutikason (200 mikrogram intranasal)	12	8	1,03 (90 % KI 0,82-1,29)
+ erytromycin (500 mg två gånger dagligen)	15	55	0,98 (90 % KI 0,80-1,20)
+ ketokonazol (200 mg en gång dagligen)	44	162	0,93 (90 % KI 0,75-1,14)
+ ritanovir (100 mg två gånger dagligen)	318	3103	0,14 (90 % KI 0,11-0,18)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av flutikasonpropionat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat flutikasonpropionat orsaka kongenitala missbildningar (se avsnitt 5.3). Dock är de systemiska koncentrationerna av flutikason efter inhalering mycket låga och placentan har rikligt med enzymer som kan metabolisera kortikosteroider. Det är därmed osannolikt att embryot eller fostret utsätts för en klinisk signifikant exponering.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Flurhin under graviditet.

Amning

Det är okänt om flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Efter subkutan administrering av flutikasonpropionat hos råttor påvisades mätbara plasmanivåer och spår av flutikasonpropionat i mjölk. Efter intranasal administrering förväntas inga effekter på ammade nyfödda/småbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av flutikasonpropionat är försumbar.

Flutikasonpropionat kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas information om effekten av flutikasonpropionat på fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flurhin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Synrubbningar har rapporterats vid användning av intranasal flutikasonpropionat. Patienter som får dimsyn eller andra synrubbningar ska uppmanas undvika aktiviteter såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som fåtts efter administrering är näsblod. I de flesta fallen är detta inte allvarligt och går över av sig själv. De allvarligaste biverkningarna är anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, bronkospasm och perforation av nässkiljeväggen.

Data om mycket vanliga och vanliga biverkningar har hämtats från kliniska studier. Data om mycket sällsynta biverkningar har i allmänhet hämtats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande. Vid bedömning av biverkningsfrekvenser, togs bakgrundsvärdena i placebo-grupperna inte med i beräkningen.

Biverkningarna nedan anges efter organsystem och är klassificerade enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mycket sällsynta	< 1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, bronkospasm, hudutslag, ödem i ansikte och på tunga	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, obehaglig smak, obehaglig lukt		
Ögon			*Glaukom, intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblod	Torrhet i näsa, irritation i näsa, torrhet i svalg, irritation i svalg	Nasal septumperforation**	Sår i näsan

* Biverkningar efter långtidsanvändning har spontant rapporterats efter marknadsföringen.

** Klasseffekt: har rapporterats efter användning av intranasala kortikosteroider.

Systemiska effekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser under långa perioder (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Systemiska effekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser under långa perioder (se avsnitt 4.4).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser (se avsnitt 4.4).

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data om akut eller kronisk överdosering av intranasal flutikasonpropionat tillgängliga. Hos friska frivilliga påvisades ingen effekt på hypotalamus-hypofys-binjurefunktionen (HPA-axeln) efter administrering av 2 mg flutikasonpropionat intranasalt 2 gånger dagligen under 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för nässjukdomar, kortikosteroider, ATC-kod: R01AD08

Verkningsmekanism

Flutikasonpropionat har potent antiinflammatorisk effekt, men ingen mätbar systemisk effekt uppstod efter intranasal administrering.

Farmakodynamiska effekter

Flutikasonpropionat förorsakar ringa eller ingen HPA-axel-suppression efter intranasal eller topikal (hud) administrering.

Efter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag) uppvisades ingen signifikant ändring i 24 timmars serumkortisol AUC jämfört med placebo (förhållande 1,01, 90 % KI 0,9-1,14).

Pediatrisk population

I en ettårig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad tillväxtstudie med parallella grupper på prepubertala barn i åldern 3-9 år (56 patienter fick intranasal flutikasonpropionat och 52 fick placebo) observerades ingen statistisk signifikant skillnad i tillväxthastigheten hos patienter som fick intranasal flutikasonpropionat (200 mikrogram per dag nässpray) jämfört med placebo. Den estimerade tillväxthastigheten under ett år av behandling var 6,20 cm/år (SE=0,23) i placebogruppen och 5,99 cm/år (SE=0,23) i flutikasonpropionatgruppen; efter ett år var tillväxthastighetens medeldifferens mellan behandlingarna 0,20 cm/år (SE=0,28, 95 % KI= -0,35, 0,76). Inga tecken på kliniskt relevanta förändringar i HPA-axelfunktionen eller bentätheten observerades genom mätningar av 12-timmars urinkortisolutsöndring respektive bentäthetsmätning (DXA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag), var maximala steady-state plasmakoncentrationer inte mätbara hos de flesta försökspersoner (<0,01 ng/ml). Högsta observerade C_{max} var 0,017 ng/ml. Den direkta absorptionen i näsan är försumbar pga. låg vattenlöslighet eftersom största delen av dosen slutligen sväljs. Vid oral administrering är den systemiska exponeringen < 1 % pga. ringa absorption och förstapassagemetabolism. Den totala systemiska absorptionen som uppstår från både nasal och oral absorption av den svalda dosen är därför försumbar.

Distribution

Flutikasonpropionat har stor distributionsvolym vid steady-state (cirka 318 l). Plasmaproteinbindningen är måttligt hög (91 %).

Metabolism

Flutikasonpropionat försvinner snabbt från den systemiska cirkulationen, främst via hepatisk metabolism till en inaktiv karboxylsyrametabolit, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Nedsvält flutikasonpropionat är också föremål för omfattande förstapassagemetabolism. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol och ritonavir, pga. eventuell ökning av systemisk exponering för flutikasonpropionat.

Eliminering

Elimineringshastigheten för intravenöst administrerat flutikasonpropionat är linjär över doseringsintervallet på 250–1 000 mikrogram och kännetecknas av en hög plasmaclearance (CL=1,1 l/min). Inom 3-4 timmar reduceras den maximala plasmakoncentrationen med cirka 98 %, och endast låga plasmakoncentrationer noterades vid den terminala halveringstiden vid 7,8 timmar. Renal clearance för flutikasonpropionat är försumbar (<0,2 %) och mindre än 5 % som karboxylsyra-metabolit.

Den huvudsakliga elimineringsvägen är utsöndring av flutikasonpropionat och dess metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur, inklusive reproduktions- och utvecklingstoxicitet, påvisade klasseffekter typiska för potenta kortikosteroider vid doser som i hög grad överstiger rekommenderade nivåer. Inga nya effekter identifierades i upprepade studier avseende toxicitet.

Flutikasonpropionat har ingen mutagen aktivitet *in vitro* och *in vivo* och visade ingen tumörframkallande potential hos gnagare. Hos djur har man inte funnit någon vävnadsirritation eller sensibiliserande effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Glukos
Mikrokristallin cellulosa (E460i) och karmellosnatrium (E466)
Fenyletylalkohol
Polysorbat 80
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 30 månader
Öppnad flaska: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan upprätt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit polypropenflaska med PE/PP/EVA-spraypump. Förpackningsstorlekar: 60, 120, 360 (3 x 120) och 150 sprayningar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37569

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.02.2021