

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenätipat

Vesipohjainen kerta-annos suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nenäpolyyppien ja niihin liittyvän nenän tukkoisuuden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Aikuiset

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

Iäkkäät potilaat

Tavallinen aikuisten annos soveltuu myös tälle potilasryhmälle.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Pakkauksen ravistamisen ja avaamisen jälkeen potilaan tulisi ottaa jokin pakkausselosteesta mainituista

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

Yksityiskohtainen käyttöohje on pakkausselosteessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Nenäpolyyppien vaikeusasteen seuranta vaatii säännöllistä lääkärin arviota.

Nenätippojen joutumista silmiin ja rikkoutuneelle iholle on vältettävä.

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

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

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

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

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

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

Näköhäiriö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flixonasen akuutin tai kroonisen yliannostuksen vaikutuksista ei ole tietoja.

Annaessaan terveille koehenkilöille intranasaalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia 2 kertaa vuorokau-

desä 7 päivän ajan ei todettu vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais -akselin toimintaan. Mikäli valmistetta annetaan suositeltua korkeampia annoksia pitkiä aikoja, lisämunuaistoiminta saattaa tilapäisesti heikentyä. Tällaisissa tapauksissa flutikasonipropionaattihoitoa tulisi jatkaa oireet kurissa pitävällä annoksella; lisämunuaistoiminta palautuu tällöin muutamassa päivässä ja se voidaan todeta mittaamalla plasman kortisolipitoisuus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio/Eliminaatio

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Foliopakkauksen avaamisen jälkeen 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Varjeltava jäätymiseltä.

Kerta-annospipetit säilytetään pystyasennossa alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy

PL 24

02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13796

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flixonase 400 mikrogram (1 mg/ml) näsdroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endospipett Flixonase innehåller 400 mikrogram (1 mg/ml) flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Näsdroppar

Endos vattenbaserad suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av näspolyper och därmed sammanhängande nästäppa.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll upprätthålls. Regelbunden behandling är väsentlig för att uppnå full terapeutisk effekt. Patienten ska informeras om att läkemedlets effekt inte uppnås omedelbart. Att erhålla maximal effekt kan kräva flera veckors behandling. Om ingen förbättring av symptomen inträtt efter 4–6 veckors behandling bör alternativ terapi övervägas.

Ensidig polypos är sällsynt och kan vara tecken på annan sjukdom. Diagnosen ska bekräftas av specialist.

Vuxna

Innehållet av 1 endospipett (400 mikrogram) 1–2 gånger dagligen. Dosen ska fördelas i båda näsborrarna.

Äldre

Samma dos som för vuxna lämpar sig också för denna patientgrupp.

Pediatrik population

Det finns för närvarande inte tillräckligt med bevis för användning hos barn under 16 år.

Administreringsätt

Flixonase näsdroppar är endast för intranasal administrering, kontakt med ögonen ska undvikas.

Efter att förpackningen omskakats och öppnats ska patienten inta någon av de kroppsställningar som

beskrivs i bipacksedeln. Dosen ska fördelas mellan de båda näsborrarna antingen genom att räkna till ungefär 6 droppar per näsborre eller genom att hålla i engångspipetten i fördjupningarna på sidorna och trycka ihop plastpipetten på mitten (i fördjupningen) en gång i vardera näsborren (en tryckning ger ungefär hälften av dosen).

Detaljerad bruksanvisning finns i bipacksedeln.

4.3. Kontraindikationer

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

4.4. Varningar och försiktighet

Infektioner i näsgångarna och i bihålorna ska behandlas på sedvanligt sätt. Samtidig behandling med Flixonase är inte kontraindicerat.

Ensidig polypos är sällsynt och kan vara en följd av någonting annat. Diagnosen ska bekräftas av specialist.

Näspolyper fordrar regelbunden klinisk kontroll för att bedöma polypernas svårighetsgrad.

Undvik att få näsdropparna i ögonen och på skadad hud.

Försiktighet ska iakttas vid övergång från perorala kortikosteroider till Flixonase, särskilt om nedsatt binjurebarkfunktion kan misstänkas.

Systemeffekter kan uppträda vid behandling med intranasala kortikosteroider, speciellt om höga doser används under längre perioder. Det är mycket mindre troligt att systemeffekter uppträder vid intranasal behandling jämfört med orala kortikosteroider och de kan variera mellan patienter och olika kortikosteroidformuleringar (se avsnitt 5.2).

Eventuella systemeffekter kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Behandlingen ska omprövas för att om möjligen minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. Dessutom ska pediatrik specialistkonsultation övervägas om längdtillväxten hämmas.

Det är möjligt att långtidsbehandling med nasala kortikosteroider, med doser som överstiger rekommenderade doser, kan orsaka kliniskt betydelsefull binjuresuppression. Om det finns tecken på att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av en systemisk kortikosteroid övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Synrubbingar

Synrubbingar kan förekomma vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör 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.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

En interaktionsstudie på friska försökspersoner med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (en potent hämmare av cytokrom P450 3A4) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade koncentrationen av flutikasonpropionat i plasma flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade kortisolkoncentrationen i plasma markant. Fall av Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger den förhöjda risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen 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. Andra cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel ger en försumbar (erytromycin) och liten (ketokonazol) ökning av systemexpositionen för flutikasonpropionat utan någon nämnvärd minskning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med cytokrom P450 3A4-hämmare, speciellt vid långtidsbehandling och när det gäller potenta hämmare, eftersom det finns en potentiell risk för ökad systemisk exponering för flutikasonpropionat.

Intranasala kortikosteroider används ofta tillsammans med inhalerade kortikosteroider för samtidig behandling av astma hos patienter med allergi. Hos dessa patienter ska den kumulativa steroidbelastningen tas i beaktan som ett potentiellt överskott av steroidbelastning som också kan påverka tillväxthämning.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Användningen av Flixonase under graviditet och amning kräver att fördelarna överväger de eventuella riskerna associerade med läkemedlet eller med alternativ behandling.

Graviditet

Det finns otillräckliga bevis för säkerheten av preparatet under graviditet. I reproduktionsstudier på försöksdjur är det endast vid höga systemiska exponeringar som man har sett biverkningar som är typiska för potenta kortikosteroider. Intranasal administrering försäkrar en minimal systemisk exponering.

Amning

En möjlig utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjölk hos människa har inte undersökts. Efter subkutan administrering hos lakterande råttor påvisades spår av flutikasonpropionat i mjölk. Plasmakoncentrationerna är emellertid låga hos människa efter rekommenderade doser av flutikasonpropionat givet intranasalt.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8. Biverkningar

De nedan listade biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd

frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vid bedömning av biverkningarnas frekvenser togs bakgrundsvärdena i placebogrupperna inte med i beräkningen, då dessa värden i allmänhet är jämförbara med eller högre än dem i den aktiva behandlingsgruppen. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi/anafylaktiska reaktioner, bronkospasm, utslag, ödem i ansikte och mun	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ögon	***Glaukom, förhöjt intraokulärt tryck, katarakt	Mycket sällsynta (<1/10 000)
	Dimsyn	Ingen känd frekvens (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröst-korg och mediastinum	Näsblödning	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
	*Torrhet i näsa, irritation i näsa, torrhet i svalg, irritation i svalg	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)
	**Nasal septumperforation	Mycket sällsynta (<1/10 000)
	Sår i näsan	Ingen känd frekvens

* I likhet med övriga intranasala läkemedel kan Flixonase orsaka torrhet och irritation i näsa och svalg samt näsblödning.

** Även fall av nasseptumperforation har förekommit efter användning av nasalt applicerade kortikosteroider.

*** Dessa biverkningar har spontant rapporterats efter en längre tids behandling.

Systemiska effekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser under långa perioder.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Inga rapporter om akut eller kronisk överdosering av Flixonase finns tillgängliga.

Hos friska frivilliga försökspersoner påvisades ingen effekt på hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen (HPA-axeln) efter 2 mg flutikasonpropionat intranasalt 2 gånger dagligen under 7 dagar. Administrering av dos som överstiger rekommenderade doser under lång tid kan möjligen leda

till tillfällig suppression av binjurefunktionen. I dessa situationer bör behandling med flutikasonpropionat fortsätta i lämplig dos för att kontrollera symtomen; binjurefunktionen återhämtar sig då inom några dagar och kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid näs-sjukdomar, kortikosteroider, ATC-kod: R01AD08

Flutikasonpropionat har potent antiinflammatorisk effekt efter lokal applicering på nässlemhinnan. Flutikasonpropionat förorsakar ringa eller ingen HPA-axel suppression efter intranasal administrering.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivåerna efter rekommenderade doser av flutikasonpropionat givet intranasalt är låga. Den systemiska biotillgängligheten för näsdropparna är extremt låg (i genomsnitt 0,06 %). Efter intravenös administrering är flutikasonpropionats farmakokinetik proportionell mot dosen och kan beskrivas med hjälp av tre exponentialer.

Den absoluta orala biotillgängligheten är försumbar (<1 %) beroende på en ofullständig absorption och höggradig förstapassagemetabolism.

Distribution

Flutikasonpropionat har en höggradig distribution i kroppen (distributionsvolym vid steady state är cirka 300 l). Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism/Eliminering

Efter intravenös administrering har flutikasonpropionatet mycket högt clearance (beräknad clearance 1,1 liter/min) vilket tyder på en höggradig leverextraktion. Flutikasonpropionat metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4 enzymer till ett inaktivt karboxylderivat.

Inom 3-4 timmar reduceras den maximala plasmakoncentrationen med cirka 98 %, och endast låga plasmakoncentrationer noteras vid halveringstiden, som är ungefär 8 timmar.

Efter oral tillförsel av flutikasonpropionat utsöndras 87-100 % av dosen via feces som oförändrad modersubstans eller som metaboliter.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska tester med upprepade doser och i reproduktionstoxikologiska och teratologiska studier har endast klasseffekter typiska för potenta kortikosteroider påvisats vid doser som överstiger rekommenderade nivåer för terapeutisk behandling. Flutikasonpropionat har ingen mutagen aktivitet *in vitro* eller *in vivo* och visade ingen tumörframkallande potential hos gnagare. Hos djur har man inte funnit någon irritation eller sensibiliserande effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20, sorbitanlaurat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfat, vattenfritt, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år

Öppnad folieförpackning: 28 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Endospipetterna förvaras upprätt i originalförpackningen.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Strips med endospipetter (400 mikrogram) av polyetylen förpackade i folie finns i följande förpackningsstorlekar:

28 endospipetter (4 strips à 7 st endospipetter)

84 endospipetter (12 strips à 7 st endospipetter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy

PB 24

02231 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13796

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2021