

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flixonase 50 mikrog/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annossuihke sisältää flutikasonipropionaattia 50 mikrogrammaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi 20 mikrog/annossuihke.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Nenäsumute on valkoista läpinäkymätöntä nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten ja lasten allergisen kausinuhan, siitepölynuha mukaan luettuna, sekä allergisen ympärivuotisen nuhan ehkäisy ja hoito.

Ilman lääkärin määräystä valmistetta saa käyttää vain aikuisten kausiluonteisen allergisen nuhan ehkäisyyn ja hoitoon.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Flixonase nenäsumute on tarkoitettu vain intranasaaliseen käyttöön. Ylläpitoannos on yksilöllinen ja sen tulisi olla pienin annos, jolla potilas pysyy oireettomana.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Tavanomainen annos on 2 sumutusta (100 mikrogrammaa) kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita 2 sumutusta kumpaankin sieraimeseen 2 kertaa vuorokaudessa. Suurimman vuorokausiannoksen ei tulisi ylittää neljää sumutusta kumpaankin sieraimeseen.

Pediatriiset potilaat

Alle 12-vuotiaat lapset: Annostus 6 - 11 -vuotiaille lapsille on yksi sumutus (50 mikrogrammaa) kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita yksi sumutus kumpaankin sieraimeseen 2 kertaa vuorokaudessa. Suurimman vuorokausiannoksen ei tulisi ylittää 2 sumutusta (100 mikrogrammaa) kumpaankin sieraimeseen.

Lapsille (alle 18-vuotiaille) ei ilman lääkärin määräystä.

lökkäät potilaat:

Tavallinen aikuisten annos soveltuu tälle potilasryhmälle.

Antotapa

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. Potilasta tulee neuvoa käyttämään pienintä tehokasta annosta.

Nenäsumutteen joutumista silmiin on vältettävä.

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 ole kontraindikaatio Flixonase nenäsumutteen käytölle.

Flixonase nenäsumutteen vaikutus ei ilmene heti hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi hyöty sumutteesta saadaan vasta muutaman hoitopäivän jälkeen.

Siirrettäessä potilaita systeemisestä steroidihoidosta Flixonase nenäsumutteella tapahtuvaan hoitoon on noudatettava varovaisuutta, mikäli on aihetta olettaa, että potilaiden lisämunuaisten toiminta on heikentynyt.

Kliinisessä käytössä on havaittu yhteisvaikutuksia, kun potilaat ovat käyttäneet yhtä aikaa flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria. Tämä interaktio on johtanut systeemisiin kortikosteroidivaikutuksiin kuten Cushingin oireyhtymään ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumiseen. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat.

Joskin Flixonase nenäsumutteella voidaan allergisen kausinuhan oireet useimmissa tapauksissa hallita, voimakas altistuminen siitepölyallergeeneille saattaa joskus tehdä asianmukaisen lisähoidon välttämättömäksi.

Ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) saattaa voimakkaasti lisätä flutikasoni-propionaatin pitoisuutta plasmassa, jonka seurauksena seerumin kortisolipitoisuus pienenee huomattavasti. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat.

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, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomorinen 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. Jos pituuskasvu hidastuu, hoito tulee arvioida uudelleen pyrkien mahdollisuuksien mukaan vähentämään kortikosteroidiannosta pienimpään tehokkaaseen ylläpitoannokseen. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärin hoitoon.

Suositteluja suurempien annosten käyttö saattaa johtaa kliinisesti merkitsevään lisämunuaiskuoren suppressioon. Jos näyttää siltä, että on käytetty suositeltuja suurempia annoksia, tulisi harkita systeemistä kortikosteroidilääkitystä rasituksen tai elektiivisen kirurgisen toimenpiteen yhteydessä (ks. kappale 5.1 tietoa intranasaalisesta flutikasonipropionaatista).

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.

Valmistetta ei tule käyttää yhtäjaksoisesti kuutta kuukautta kauempaa ilman lääkärin määräystä.

Flixonase-nenäsumute sisältää bentsalkoniumkloridia. Bentsalkoniumkloridi saattaa aiheuttaa pitkäaikaisessa käytössä nenän limakalvon turvotusta.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska plasman flutikasonipitoisuus on hyvin pieni intranasaalisen annon jälkeen, kliinisesti merkitsevät lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa.

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 tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa niin, että plasman kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Kliinisessä käytössä on havaittu yhteisvaikutuksia, kun potilaat ovat käyttäneet yhtä aikaa flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria. Tämä interaktio on johtanut systeemisiin kortikosteroidivaikutuksiin kuten Cushingin oireyhtymään ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumiseen. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat.

Myös erytromysiini ja ketokonatsoli suurentavat flutikasonipropionaatin pitoisuuksia, mutta eivät niin paljon kuin ritonaviiri. Suurempi systeeminen altistuminen flutikasonipropionaatille on kuitenkin yhteiskäytössä mahdollista. Varovaisuutta on noudatettava, jos käytetään yhtä aikaa potentteja sytokromi P450 3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsolia, tai substraatteja, kuten erytromysiiniä.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Imetys

Flutikasonipropionaatin mahdollista erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Annettaessa valmistetta subkutaanisesti imettäville rotille, maidossa oli merkkejä flutikasonipropionaatista. Kuitenkin potilaiden plasmassa pitoisuudet ovat matalia, kun flutikasonipropionaattia annetaan intranasalisesti suositeltuina annoksina.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutus suorituskykyyn on epätodennäköinen.

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	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$ mukaan lukien erillisraportit
tunteamaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	

Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset määriteltiin kliinisten tutkimustulosten perusteella. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittavaikutukset määriteltiin spontaanisti raportoiduista haittavaikutuksista. Jaettaessa haittatapahtumille yleisyydet plaseboryhmässä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon, koska niiden ilmeneminen on yleensä yhtä suurta tai suurempaa kuin aktiivilääkeryhmässä.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyysoireet, anafylaksia/anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, ihottuma, kasvojen tai kielen turvotus.

Hermosto

Yleinen: päänsärky, epämiellyttävä maku, epämiellyttävä haju.

Silmät

Hyvin harvinainen: glaukooma, silmänpaineen nousu, harmaakalvi

Tunteamaton: näön hämärtyminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: nenäverenvuoto

Yleinen: nenän kuivuus, nenän ärsytys, nielun kuivuus, nielun ärsytys

Hyvin harvinainen: nenän väliseinän perforaatio

Tunteamaton: nenän haavaumat.

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos valmisteita käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Mm. lasten pituuskasvun hidastumista on raportoitu esiintyneen.

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 epäilyistä 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 yliannostelun vaikutuksista potilaille ei ole tietoja. Annettaessa terveille koehenkilöille intranasaalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia 2 kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan sillä ei todettu olevan vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaishypofyysin (HPA) toimintaan.

Mikäli valmistetta annetaan suositeltua suurempia 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.

Intranasaalisesti annettu flutikasonipropionaatti aiheuttaa vain vähän tai lyhyeen kestävässä hoidossa ei lainkaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaishypofyysin lamausta. Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasaalisesti (200 mikrogrammaa /vrk), ei seerumin kortisolipitoisuudessa havaittu merkitsevää muutosta 24 tunnin aikana verrattuna plasebolääkityksen aikana mitattuun pitoisuuteen (suhde 1.01, 90 % CI 0.9 – 1.14).

Esipuberteetti-ikäisille lapsille, iältään 3 - 9 vuotta, tehtiin vuoden kestänyt, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus (rinnakkaisryhmät; 56 potilasta sai flutikasonipropionaattia, 52 lumelääkettä). Tilastollisesti merkitsevää pituuskasvun hidastumista ei havaittu potilaista, jotka saivat flutikasonipropionaattia (200 mikrogrammaa vuorokaudessa nenäsuihkeena) verrattuna lumelääkitykseen. Arvioitu kasvunopeus yli vuoden kestäneessä hoidossa oli 6,2 cm/vuosi (SE=0,23) lumelääkeryhmässä ja 5,99 cm/vuosi flutikasonipropionaattiryhmässä. Keskimääräinen ero hoitoryhmien välillä kasvunopeudessa vuoden kestäneen hoidon jälkeen oli 0,20 cm/vuosi (SE=0,23, 95 % CI=-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 luunmineraalitiheyttä kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla.

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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. Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasaalisesti (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. Imeytyminen nenästä on vähäistä flutikasonin pienen vesiliukoisuuden vuoksi ja suurin osa annoksesta joutuu lopulta niehuun.

Absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on mitätön (<1 %) epätäydellisen imeytymisen ja voimakkaan ensikierron metabolian takia.

Jakautuminen

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

Metabolia

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksan kautta inaktiiviksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450 entsyymien CYP3A4 avulla. Nieltä flutikasonipropionaatti käy läpi laajan ensikierron metabolian.

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 vähäinen (< 0,2 %) ja alle 5 % karboksyylihappometaboliittina. 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. Uusia vaikutuksia ei todettu toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuuskokeissa, reproduktiotutkimuksissa eikä teratologisissa tutkimuksissa. Flutikasonipropionaatilla ei ole mutageenista vaikutusta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä sillä todettu tumorigeenista potentiaalia jyrsijöillä. Eläinmalleissa sen on todettu olevan ärsyttämätön ja herkistämätön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Vedetön glukoosi, mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium (Avicel RC591), fenetanoli, bentsalkoniumkloridi, Polysorbaatti 80, puhdistettu vesi, tarvittaessa pH:n säätöön kloorivetyhappo.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto-aika

60 annosta: 2 vuotta

120 annosta ja 150 annosta: 3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15-25 °C).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Nenäsumute 16 g (120 annosta) tai 19 g (150 annosta) ruskeassa lasipullossa, jossa on vihreä muovinen pölysuojus ja valkoinen muovinen nenäaplikaattori.

Nenäsumute 8 g (60 annosta) ruskeassa lasipullossa, jossa on vihreä muovinen pölysuojus ja valkoinen muovinen nenäaplikaattori, on saatavana itsehoitovalmisteena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Nenäsumute annetaan paikallisesti nenän limakalvoille määräännoksen mittaavalla sumutinpumpulla.

Kukin 100 mg:n määräännos sumutetta sisältää 50 mikrog flutikasonipropionaattia.

Käyttöohje pakkauksessa

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10831

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.1992/18.8.1997 / 6.3.2002 / 31.7.2007 /

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flixonase 50 mikrogram/dos nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En spraydos innehåller 50 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt: bensalkoniumklorid 20 mikrogram/spraydos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Nässpray, suspension

Nässprayen är en vit, ogenomskinlig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av säsongsbunden allergisk rinit, inklusive pollenrinit, och perenn allergisk rinit hos barn och vuxna.

Utan läkarordination får preparatet användas endast för profylax och behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Flixonase nässpray är endast avsedd för intranasal användning. Underhållsdosen är individuell och ska vara den lägsta dosen som krävs för att patienten ska vara symtomfri.

Vuxna och barn över 12 år: Vanlig dos är 2 sprayningar (100 mikrogram) i vardera näsborren en gång om dagen, helst på morgonen. I vissa fall kan det behövas 2 sprayningar i vardera näsborren 2 gånger om dagen. Den maximala dygnsdosen ska inte överskrida fyra sprayningar per näsborre.

Pediatrisk population

Barn under 12 år: Doseringen för barn i åldern 6–11 år är 1 sprayning (50 mikrogram) i vardera näsborren en gång om dagen, helst på morgonen. I vissa fall kan det behövas 1 sprayning i vardera näsborren 2 gånger om dagen. Den maximala dygnsdosen ska inte överskrida 2 sprayningar (100 mikrogram) per näsborre.

Ska inte ges till barn (under 18 år) utan läkarordination.

Äldre patienter

Den normala dosen som är avsedd för vuxna är lämplig för denna patientgrupp.

Administreringssätt

Regelbunden användning är viktig för att uppnå full terapeutisk effekt. Patienten ska informeras om att läkemedlet inte ger effekt omedelbart efter att behandlingen inletts. Den maximala effekten av sprayen uppnås först efter 3–4 dagars behandling. Patienten ska rådas att använda lägsta effektiva dos.

Nässprayen får inte komma i kontakt med ögonen.

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 bihålorna ska behandlas på sedvanligt sätt, men de utgör inte någon kontraindikation till behandling med Flixonase nässpray.

Flixonase nässpray ger inte effekt omedelbart efter att behandlingen inletts. Den maximala effekten av sprayen uppnås först efter några dagars behandling.

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförts från behandling med systemiskt verkande kortikosteroider till Flixonase nässpray, om det kan antas att patienternas binjurefunktion är nedsatt.

Vid klinisk användning har interaktioner observerats hos patienter när patienter har använts flutikasonpropionat och ritonavir samtidigt. Denna interaktion har resulterat i systemiska kortikosteroidbiverkningar såsom Cushings syndrom och binjurebarkssuppression. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överstiger riskerna med de systemiska effekterna av kortikosteroiden.

Även om behandling med Flixonase nässpray i de flesta fall räcker för att kontrollera symtomen av säsongsbunden allergisk rinit kan kraftig exponering för pollenallergener ibland resultera i att lämplig tilläggsbehandling är nödvändig.

Ritonavir (en potent cytokrom P450 3A4-hämmare) kan orsaka en kraftig ökning av plasma-koncentrationen av flutikasonpropionat, vilket leder till att serumkoncentrationen av kortisol minskar märkbart. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överstiger riskerna med de systemiska effekterna av kortikosteroiden.

Nasala kortikosteroider kan orsaka systemiska effekter, särskilt om de används i höga doser under lång tid. Det är dock mycket mindre sannolikt att systemiska effekter uppträder vid intranasal administrering jämfört med vid användning av orala kortikosteroider, och de kan variera mellan olika patienter och mellan olika kortikosteroidpreparat.

Potentiella systemiska effekter innefattar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad tillväxt hos barn och unga, katarakt, glaukom samt mera sällsynta psykologiska och beteenderelaterade effekter såsom psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest,

depression eller aggressivt beteende (särskilt hos barn).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxten hos barn som får långtidsbehandling med intranasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten hämmas ska behandlingen omprövas i syfte att om möjligt minska kortikosteroiddosen till lägsta effektiva underhållsdos. Dessutom bör det övervägas om patienten ska remitteras till en specialist i pediatrik.

Behandling med nasala kortikosteroider i doser som överstiger de rekommenderade doserna kan leda till kliniskt betydelsefull binjurebarkssuppression. Om det finns tecken på att högre doser än de rekommenderade har använts ska tillägg av systemisk kortikosteroidbehandling övervägas i samband med stress eller elektiv kirurgi (se avsnitt 5.1 för data om intranasalt flutikasonpropionat).

I samband med användning av systemiska eller topikala kortikosteroider kan det förekomma rapporter om synrubbingar. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska personen hänvisas till ögonläkare, som bedömer möjliga orsaker till symtomen. Det kan vara fråga om katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Preparatet ska inte användas längre än sex månader i följd utan läkarordination.

Flixonase nässpray innehåller bensalkoniumklorid. Långtidsbruk av bensalkoniumklorid kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom plasmakoncentrationen av flutikason är mycket låg efter intranasal administrering, så är kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner osannolika på grund av omfattande förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance via cytokrom P450 3A4 i lever och tarm.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive preparat som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas, såvida inte nyttan överstiger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas med avseende på systemiska kortikosteroidbiverkningar.

I en studie på friska individer ökade ritonavir (en potent cytokrom P450 3A4-hämmare) plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat så att plasmakoncentrationen av kortisol minskade märkbart. Vid klinisk användning har interaktioner observerats hos patienter som fått behandling med både flutikasonpropionat och ritonavir. Denna interaktion har resulterat i systemiska kortikosteroidbiverkningar såsom Cushings syndrom och binjurebarkssuppression. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överstiger riskerna med de systemiska effekterna av kortikosteroiden.

Även erytromycin och ketokonazol ökar koncentrationerna av flutikasonpropionat, men inte så mycket som ritonavir. En ökad systemisk exponering för flutikasonpropionat är dock möjlig vid samtidig användning. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av potenta cytokrom P450 3A4-hämmare såsom ketokonazol eller substrat såsom erytromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräcklig evidens om säkerheten av preparatet under graviditet. I reproduktionsstudier på försöksdjur har biverkningar som är typiska för potenta kortikosteroider konstaterats endast vid höga systemiska exponeringsnivåer. Intranasal administrering säkerställer en minimal systemisk exponering. Användning av Flixonase nässpray under graviditet och amning förutsätter att fördelarna med läkemedlet vägs mot potentiella risker och andra behandlingar.

Amning

Den potentiella utsöndringen av flutikasonpropionat i bröstmjölk har inte undersökts. Efter subkutan administrering av läkemedlet till diande råttor påvisades spår av flutikasonpropionat i mjölken. Koncentrationerna i plasma hos patienter är dock låga när flutikasonpropionat administreras intranasalt i rekommenderade doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

En effekt på prestationsförmågan är osannolik.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna nedan klassificeras efter organsystem och frekvens. Frekvenserna har definierats enligt följande:

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	$< 1/10\ 000$, inklusive enstaka rapporter
ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar definierades utgående från resultat från kliniska prövningar. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar definierades utgående från spontant rapporterade biverkningar. Vid bedömningen av biverkningsfrekvenserna togs bakgrundsfrekvenserna i placebogruppen inte i beaktande, eftersom de i regel är lika höga som eller högre än i gruppen som får aktivt läkemedel.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner, anafylaxi/anafylaktiska reaktioner, bronkospasm, utslag, ödem i ansiktet eller tungan.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, obehaglig smak, obehaglig lukt.

Ögon

Mycket sällsynta: glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt

Ingen känd frekvens: dimsyn.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: näsblod

Vanliga: torrhet i näsan, irritation i näsan, torrhet i svalget, irritation i svalget

Mycket sällsynta: perforation av nässkiljeväggen
Ingen känd frekvens: sår i näsan.

Nasala kortikosteroider kan orsaka systemiska effekter, särskilt om de används i höga doser under lång tid. Bl.a. hämmande långtillväxt hos barn har rapporterats.

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

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

Administrering av högre doser än de rekommenderade under en längre tid kan leda till tillfällig binjuresuppression. I sådana fall ska behandlingen med flutikasonpropionat fortsätta med en dos som är tillräcklig för att upprätthålla symtomkontroll. Binjurefunktionen återställs då på några dagar, vilket kan bekräftas genom mätning av kortisolkoncentrationen i plasma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider

ATC-kod: R01AD08

Flutikasonpropionat har en potent antiinflammatorisk effekt vid lokal administrering på näsans slemhinnor.

Intranasalt administrerat flutikasonpropionat förorsakar endast ringa eller, vid kortvarig behandling, ingen suppression av *HPA*-axeln. Efter intranasal administrering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag) observerades ingen signifikant förändring i kortisolkoncentrationen i serum under 24 timmar jämfört med koncentrationen som uppmättes under behandling med placebo (förhållande 1,01, 90 % KI 0,9–1,14).

I en ettårig randomiserad, placebokontrollerad studie med prepubertala barn i åldern 3–9 år (parallella grupper; 56 patienter fick flutikasonpropionat och 52 fick placebo) observerades ingen statistiskt signifikant hämning av tillväxthastigheten hos patienter som fick flutikasonpropionat (200 mikrogram per dag som nässpray) jämfört med patienterna som fick placebo. Den estimerade tillväxthastigheten under

den ett år långa behandlingen var 6,2 cm/år (SE = 0,23) i placebogrupperna och 5,99 cm/år i flutikasonpropionatgruppen. Efter ett år var den genomsnittliga skillnaden i tillväxthastighet mellan behandlingsgrupperna 0,20 cm/år (SE = 0,23, 95 % KI = -0,35, 0,76). Inga tecken på kliniskt relevanta förändringar i HPA-axelfunktionen eller bentätheten observerades vid mätningar av kortisolutsöndringen i urin under 12 timmar eller av bentätheten genom DXA-undersökning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat är normalt mycket låg efter intranasal administrering, vilket beror på omfattande förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism via cytokrom P450 3A4 i lever och tarm. Efter intranasal administrering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag) var maximala plasmakoncentrationer vid steady state inte mätbara hos de flesta patienterna (< 0,01 ng/ml). Högst observerade C_{max} var 0,017 ng/ml. Absorptionen i näsan är ringa på grund av att flutikason har låg vattenlöslighet, och största delen av dosen sväljs slutligen.

Vid oral administrering är den absoluta biotillgängligheten obetydlig (< 1 %) på grund av ofullständig absorption och omfattande förstapassagemetabolism.

Distribution

Flutikasonpropionat har stor distributionsvolym vid steady state (cirka 318 l). Bindningsgraden till plasmaproteiner är måttligt hög (91 %).

Metabolism

Flutikasonpropionat försvinner snabbt från den systemiska cirkulationen, främst genom hepatisk metabolism till en inaktiv karboxylsyrametabolit via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Nedsvält flutikasonpropionat genomgår också omfattande förstapassagemetabolism.

Eliminering

Elimineringshastigheten för intravenöst administrerat flutikasonpropionat är linjär i doseringsintervallet 250–1 000 mikrogram och den har ett högt plasmaclearance ($Cl = 1,1$ l/min). Inom 3–4 timmar reduceras de maximala plasmakoncentrationerna med cirka 98 %, och endast låga plasmakoncentrationer associeras med den terminala halveringstiden, som är 7,8 timmar. Renalt clearance för flutikasonpropionat är ringa (< 0,2 %) och mindre än 5 % som karboxylsyrametaboliten. Största delen av dosen utsöndras i galla som flutikasonpropionat och metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling konstaterades endast effekter som är typiska för potenta kortikosteroider och endast vid doser som avsevärt överskrider den terapeutiska dosrekommendationen. Inga nya effekter konstaterades i toxikologiska tester med upprepade doser, i reproduktionsstudier eller i teratologiska studier. Flutikasonpropionat har ingen mutagen effekt *in vitro* och *in vivo* och visade ingen tumörframkallande potential hos gnagare. I djurmodeller har det visat sig vara icke-irriterande och icke-sensibiliserande.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri glukos, mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium (Avicel RC591), fenetanol,

bensalkoniumklorid, polysorbat 80, renat vatten, vid behov saltsyra för reglering av pH.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

60 doser: 2 år

120 doser och 150 doser: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nässpray 16 g (120 doser) eller 19 g (150 doser) i en brun glasflaska med ett grönt skyddslock av plast och en vit näsapplikator av plast.

Nässpray 8 g (60 doser) i en brun glasflaska med ett grönt skyddslock av plast och en vit näsapplikator av plast, kan köpas utan recept.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Nässsprayen appliceras lokalt på näsans slemhinnor med dospumpen, som levererar en exakt uppmätt dos. Varje 100 mg spraydos innehåller 50 mikrogram flutikasonpropionat.

Bruksanvisning i förpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10831

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.11.1992/18.8.1997/6.3.2002/31.7.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.04.2023