

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flixotide Evohaler 50 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
Flixotide Evohaler 125 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio
Flixotide Evohaler 250 mikrog/annos inhalaatiosumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos sisältää 50, 125 tai 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio, jonka toiminta perustuu ponneaineeseen, joka ei sisällä CFC-kaasua.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Keuhkoastman profylaktinen hoito.

Lapset

Lasten keuhkoastma, joka vaatii profylaktista lääkitystä mukaan luettuna potilaat, joiden astmaoireita ei ole saatu hallintaan nykyisellä profylaktisella lääkityksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaiden tulisi olla tietoisia inhaloitavan flutikasonipropionaattihoidon oireita ehkäisevästä luonteesta ja siitä, että lääkettä on käytettävä säännöllisesti myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Terapeuttinen vaikutus ilmenee 4–7 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Flixotide Evohaler -inhalaatiosumutteen annostus on täsmäittävä potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Jos lyhytvaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden astmaoireita lievittävä vaikutus heikkenee tai potilaat tarvitsevat useampia inhalaatioita kuin normaalisti, tulisi heidän ottaa yhteys lääkäriin.

Potilaat, joilla on vaikeuksia koordinoita sumuteannoksen vapauttaminen sisäänhengityksen alkuvaiheessa, voivat käyttää Babyhaler -tilajatketta Flixotide Evohaler -annossumuttimen kanssa.

Annostus

Aikuiset ja yli 16-vuotiaat lapset

100–1000 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoito tulisi aloittaa annoksella, joka vastaa potilaan sairauden vaikeusastetta:

<i>Lievä astma</i>	100–250 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa
<i>Keskivaikea astma</i>	250–500 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa
<i>Vaikea astma</i>	500–1000 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa

Annosta voidaan sitten täsmätä, kunnes päästään oireiden hallintaan tai vähentää pienimpään tehokkaaseen annokseen potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Jos potilas on aikaisemmin käyttänyt beklometasonidipropionaattia tai budesonidia, Flixotiden aloitusannokseksi voidaan ottaa puolet beklometasonidipropionaatin tai budesonidin vuorokausiannoksesta, koska näiden steroidien ekvipotentti annos flutikasoniin nähden on vähintään kaksinkertainen.

Pediatriset potilaat

Yli 4-vuotiaat lapset

50–200 mikrogrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Useiden lasten astma saadaan hallintaan annoksella 50–100 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa. Niille potilaille, joiden astman hallintaan annos ei ole riittävä, voi olla apua annoksen nostamisesta enintään 200 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa.

Hoitto tulisi aloittaa annoksella, joka vastaa lasten astman vaikeusastetta.

Annosta voidaan sitten täsmätä, kunnes päästään oireiden hallintaan tai vähentää pienimpään tehokkaaseen annokseen potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

1-4-vuotiaat lapset

Inhaloitu flutikasonipropionaatti auttaa hallitsemaan pienten lasten usein toistuvia ja itsepintaisia astmaoireita.

Annokset 1–4-vuotiaille lapsille ovat suuremmat kuin tätä vanhemmille lapsille, koska pienempien lasten inhalointitehokkuus on vajavaista nasaalihengityksestä, pienemmistä hengitysteistä ja tilajatkkeen käyttämisestä johtuen.

Kliinisen näytön perusteella sopivin flutikasoniannostus 1–4-vuotiaiden lasten astman oireiden hallintaan on 100 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa Babyhaler - tilajatketta käyttäen.

Erityisryhmät

Yllä mainittu annos sopii myös iäkkäille tai maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Antotapa

Flutikasonipropionaatti on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa. Annos tulee määrätä taudin vaikeusasteen mukaan ja hakea pienin tehokas annos. Potilaan vastetta on tarkkailtava kliinisesti ja keuhkojen

toimintaa mittaavilla kokeilla.

Virheellinen inhalaatiotekniikka on varsin yleistä. Siksi inhalaatiotekniikka kannattaa tarkistaa, jotta saataisiin varmistettua, että annoksen vapauttaminen on oikein tahdistettu sisäänhengityksen kanssa ja lääke saadaan optimaalisesti hengitysteihin.

Astmaoireiston hallintaan tarvittavien lyhytvaikutteisten inhaloitavien beeta₂-agonistien käytön lisääntyminen on merkki astman vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Näissä olosuhteissa potilaan hoitosuunnitelma olisi arvioitava uudelleen.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, joten olisi harkittava kortikosteroidihoidon aloittamista tai annoksen lisäämistä. Riskipotilaille voidaan järjestää päivittäinen PEF-arvojen tarkkailu.

Flixotide Evohaler ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuuttien astma kohtausten hoitoon, vaan rutiiniluonteiseen pitkäaikaishoitoon. Akuuttien astmaoireiden laukaisemiseen tarvitaan nopea- ja lyhytvaikutteinen inhaloitava bronkodilataattori.

Hoitovasteen puuttuessa tai astman vaikeutuessa tulisi inhaloidun flutikasonipropionaatin annosta lisätä tai antaa potilaalle systeemisesti steroideja ja/tai antibioottilääkitystä, mikäli kysymyksessä on infektio.

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.9). Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen ja sentraalinen seroosi korioretinopatia sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Siksi on tärkeää, että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla päästään tehokkaaseen oireiden hallintaan (ks. kohta 4.8.).

Pitkäaikaista inhaloitua kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan.

Jotkut yksilöt saattavat olla alttiimpia inhaloitujen kortikosteroidien vaikutuksille kuin suurin osa potilaista.

Lisämunuaiskuoren toiminta ja hormonituotanto pysyvät yleensä normaalien viitearvojen puitteissa inhaloidun flutikasonipropionaattihoidon aikana. Inhaloitu flutikasonipropionaatti vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta aiemmasta tai jaksoittaisesta oraalisteroidien käytöstä johtuva haittavaikutusten mahdollisuus saattaa säilyä pitkähkön ajan.

Vaikeissa lisämunuaisten vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiviisiä toimenpiteitä. Heikentyneen lisämunuaisvasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektivisissä tilanteissa (myös leikkauksissa), jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka käyttävät suuria annoksia pitkään. Tällöin on harkittava kliiniseen tilanteeseen sopivaa asianmukaista kortikosteroidilisähoitoa (ks. kohta 4.9.).

Heikentyneen lisämunuaisvasteen mahdollisuuden johdosta oraalisteroidihoidosta inhaloituun flutikasonipropionaattihoitoon siirrettyjä potilaita on hoidettava erityisen huolellisesti ja näiden potilaiden lisämunuaiskuoren toimintaa on tarkkailtava säännöllisesti. Kun inhaloidun flutikasonipropionaatin antaminen on aloitettu, systeemisteroidihoito on lopetettava asteittain. Potilailla tulisi olla mukanaan varoituskortti, jossa kerrotaan, että he saattavat tarvita täydentävää hoitoa stressitilanteissa.

Samoin systeemisteroidihoidon korvaaminen inhalaatiohoidolla paljastaa toisinaan allergisia tiloja, kuten allergisen nuhan tai ekseeman, jotka systeemihoitona annettu steroidilääke on aiemmin pitänyt kurissa. Tällaiset tapaukset olisi hoidettava antihistamiineilla ja/tai paikallisesti vaikuttavilla valmisteilla.

Flutikasonipropionaattihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu, joskin hyvin harvoin (ks. kohta 4.8.). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä flutikasonipropionaattia potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Muiden inhaloitavien kortikosteroidien tavoin erityinen varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on aktiivinen tai hoidolla rauhoittumaan saatu keuhkotuberkuloosi.

Flutikasonipropionaatin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia potilailla, jotka ovat saaneet flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria. Yhteisvaikutukset ovat johtaneet systeemiin kortikosteroidivaikutuksiin, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisten vajaatoiminta. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5). Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5.).

Muun inhalaatiohoidon tavoin, myös flutikasonipropionaattia käytettäessä voi ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jossa hengityksen vinkuna lisääntyy heti lääkkeen annon jälkeen. Tämä on hoidettava heti nopea- ja lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilaattorilla. Tarvittaessa flutikasonipropionaattihoito on lopetettava heti, potilas arvioitava ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

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 inhalaation jälkeen, koska flutikasonipropionaatin ensikierron metabolia on laaja ja sytokromi P450 3A4:n välittämä systeeminen puhdistuma maksassa ja suolistossa suuri. Siksi flutikasonipropionaatilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille tutkittaville tehty lääkeyhteisvaikutustutkimus osoitti, että ritonaviiri (hyvin vahva sytokromi P450 3A4:n estäjä) voi lisätä plasman flutikasonipropionaattipitoisuutta suuresti, jolloin seerumin kortisolipitoisuus pienenee huomattavasti. Flutikasonipropionaatin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia potilailla, jotka ovat saaneet nenään tai inhalaationa annosteltavaa flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria. Yhteisvaikutukset ovat johtaneet systeemiin kortikosteroidivaikutuksiin, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisten vajaatoiminta. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, jollei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riski.

Samanaikainen käyttö yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, mukaan lukien kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa saattaa lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä. Muut sytokromi CYP3A:n estäjät saavat aikaan merkityksettömän (erytromysiini) ja vähäisen (ketokonatsoli) systeemisen altistuksen lisääntymisen flutikasonipropionaatille ilman merkittävää seerumin

kortisolipitoisuuden pienenemistä. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän. Flutikasonipropionaatin antamista raskauden aikana on harkittava vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Retrospektiivisessä epidemiologisessa tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynäisten epämuodostumien riskin lisääntymistä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen flutikasonipropionaattialtistuksen jälkeen verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa kortikosteroideille tyypillisiä haittavaikutuksia on todettu vain systeemisillä altistustasoilla, jotka ylittävät merkittävästi suositellun inhaloidun terapeuttisen annoksen.

Imetys

Flutikasonipropionaatin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Kun imettäville rotille annettiin flutikasonipropionaattia ihon alle ruiskeena niin, että plasman lääkeainepitoisuus pystyttiin mittaamaan, havaittiin maidossa flutikasonipropionaattia. Plasman lääkeainepitoisuus potilailla suositellun inhaloidun flutikasonipropionaattiannoksen jälkeen on kuitenkin todennäköisesti pieni.

Flutikasonipropionaatin antamista imetyksen aikana on harkittava vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille katsotaan suuremmaksi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystietoja ihmisille ei ole saatavilla. Jyrsijöillä tehdyissä eläinkokeissa flutikasonipropionaatilla ei ole havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutikasonipropionaatin ei oleteta vaikuttavan suorituskykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydessä käytetään luokitusta:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$ mukaan lukien erillisraportit.
tuntematon	(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.

Infektiot

Hyvin yleinen: suun ja nielun kandidiaasi

Suun ja nielun kandidiaasia (sammasta) ilmenee joillakin potilailla. Suun huuhtominen vedellä lääkevalmisteen käytön jälkeen voi estää sammaksen syntymistä. Oireellista kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä flutikasonipropionaattihoitoa keskeyttämättä.

Harvinainen: ruokatorven kandidiaasi

Immuunijärjestelmä

Seuraavia yliherkkyyksireaktioita on raportoitu:

Melko harvinainen: ihon yliherkkyyksireaktiot

Hyvin harvinainen: angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus), hengitysoireet (dyspnea ja/tai bronkospasmi) ja anafylaktiset reaktiot

Umpieritys

Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat (ks. kohta 4.4):

Hyvin harvinainen: Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen, kaihi ja glaukooma

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen: hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: ahdistus, unihäiriöt ja käyttäytymismuutokset mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)

Yleisyys tuntematon: masentuneisuus ja aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)

Silmät

Yleisyys tuntematon: näön hämärtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: äänen käheys

Joillekin potilaille inhaloitu flutikasonipropionaatti saattaa aiheuttaa äänen käheyttä. Tällöin suun huuhtomisesta vedellä heti inhalaation jälkeen voi olla hyötyä.

Hyvin harvinainen: paradoksinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4)

Yleisyys tuntematon: nenäverenvuoto

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: mustelmaherkkyys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Akuutti hyväksytyjä suurempien flutikasonipropionaattiannosten inhalointi saattaa johtaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais (HPA)-akselin väliaikaiseen lamaantumiseen. Hätätoimet eivät tällöin yleensä ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa.

Jos hyväksytyjä suurempia annoksia käytetään pitkään, kliinisesti merkittävä lisämunuaiskuoren lama on mahdollinen. Hyvin harvinaisina tapauksina on raportoitu ilmenneen akuutti lisämunuaiskuoren kriisi lapsille, jotka ovat altistuneet pitkään, useita kuukausia tai vuosia, hyväksytyjä suuremmille annoksille (tyypillisesti 1 000 mikrogrammaa tai enemmän vuorokaudessa). Lapsille tuli hypoglykemiaa ja sen seurauksena tajunnan heikkenemistä ja/tai kouristuksia. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin voivat laukaista trauma, kirurgiset toimet, infektio tai nopea flutikasoniannoksen pienentäminen.

Hyväksytyjä suurempia annoksia saavia potilaita on hoidettava tarkasti ja annosta on pienennettävä vähitellen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glukokortikoidit
ATC-koodi: R03BA05

Flixotide Evohaler inhalaatiosumute on annossumutin, joka sisältää vaikuttavana aineena tehokasta anti-inflammatorista glukokortikoidia, flutikasonipropionaattia, joka vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Suositelluilla annoksilla flutikasonipropionaatti vähentää astman oireita ja pahenemisvaiheita.

Havainnoivassa retrospektiivisessä epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa hyödynnettiin Ison-Britannian sähköisiä potilaskertomuksia, jotta voitiin arvioida merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä ryhmässä, joka oli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunut pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille ja/tai inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle verrattuna muihin inhaloitaviin kortikosteroideihin.

Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei havaittu eroa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pelkälle inhaloitavalle flutikasonipropionaatille altistuneiden, ja inhaloitavan salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmälle altistuneiden ryhmien välillä.

Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien absoluuttinen riski kaikissa astman vaikeusasteissa vaihteli välillä 2,0–2,9 sataa flutikasonipropionaatille altistunutta raskautta kohti, mikä on verrattavissa yleislääketieteen tutkimustietokannan (General Practice Research Database) tutkimustuloksiin, jotka oli saatu 15 840 raskaudesta, joissa ei käytetty astmahoitoja (2,8 merkittävää synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohti).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Inhaloidun flutikasonipropionaattiannoksen jälkeen absoluuttinen systeeminen hyötyosuus on noin 10–30 % valmistemuodosta riippuen. Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkojen kautta ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sillä tuskin on vaikutusta systeemiseen altistumiseen lääkkeen alhaisesta vesiliukoisuudesta ja presysteemisestä metaboliasta johtuen. Tämän vuoksi oraalinen hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti lisääessä inhaloitua annosta.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatilla on suuri jakautumistilavuus vakaassa tilassa (noin 300 l). Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen suuri (91 %).

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymien avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Annettaessa yhtä aikaa flutikasonipropionaattia ja tunnettuja CYP3A4:n estäjiä, on noudatettava varovaisuutta, koska tällöin suurempi systeeminen altistuminen flutikasonipropionaatille ja siitä johtuvalle lisämunuaisen kuoren lamalle on mahdollista.

Eliminaatio

Flutikasonipropionaatille on ominaista korkea plasmapuhdistuma (1 150 ml/min) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäinen (< 0,2 %) ja alle 5 % metaboliittina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa on todettu vain potenteille kortikosteroideille tyypillisiä luokkavaikutuksia ja vain huomattavasti terapeutin 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.

Useita eläinlajeja altistettiin päivittäin kahden vuoden ajan sumutepitoisuuksille, jotka ylittivät selvästi potilaiden todennäköisesti saamat suihkeannokset. Näissä kokeissa CFC:tä sisältämättömällä norfluraani-ponneaineella ei todettu olevan toksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ponneaineena norfluraani (HFA134a)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäättyä. Suojattava suoralta auringonvalolta.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot

Inhalaatiosumute on annosventtiilillä varustetussa alumiinisessa 8 ml:n painepakkauksessa. Säiliö on muovisessa annostelijassa, jossa on suukappale ja pölysuojus. Painepakkauksessa on 120 annosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Kuten kaikkien muidenkin sumutemuotoisten lääkeaineiden, myös Flixotide Evohaler inhalaatiosumutteen teho saattaa alentua, kun säiliö on kylmä.

Laita suukappaleen suojus kiinni käytön jälkeen niin, että se napsahtaa paikalleen.

Painesäiliö. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille. Älä puhkaise, riko tai polta säiliötä, vaikka se vaikuttaisi olevan tyhjä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
Porkkalankatu 20 A
00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Flixotide Evohaler 50 mikrog/annos: 13859
Flixotide Evohaler 125 mikrog/annos: 13592
Flixotide Evohaler 250 mikrog/annos: 13594

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Flixotide Evohaler 50 mikrog/annos: 7.6.1999
Flixotide Evohaler 125 mikrog/annos: 23.2.1998
Flixotide Evohaler 250 mikrog/annos: 23.2.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flixotide Evohaler 50 mikrog/dos inhalationsspray, suspension
Flixotide Evohaler 125 mikrog/dos inhalationsspray, suspension
Flixotide Evohaler 250 mikrog/dos inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos innehåller 50, 125 eller 250 mikrogram flutikasonpropionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension, vars funktion är baserad på CFC-fritt drivmedel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Profylaktisk behandling av bronkialastma.

Barn

Bronkialastma hos barn som kräver profylaktisk medicineri, inklusive patienter vars astmasymtom inte fås under kontroll med nuvarande profylaktisk medicineri.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienterna ska göras medvetna om att behandlingen med inhalerbar flutikasonpropionat är förebyggande och för att uppnå optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att använda läkemedlet regelbundet, även vid symtomfrihet.

Den terapeutiska effekten uppträder inom 4–7 dagar efter påbörjad behandling.

Dosen av Flixotide Evohaler inhalationsspray ska anpassas enligt individuell respons.

Om patienten upplever att effekten av kortverkande bronkvidgande behandling blir mindre eller att det behövs fler inhalationer än vanligt måste läkare kontaktas.

Patienter som har svårt att koordinera frisättningen av spraydosen med det inledande skedet av inhalationen kan använda Babyhaler andningsbehållare tillsammans med Flixotide Evohaler inhalationsspray.

Dosering

Vuxna och barn över 16 år

100–1000 mikrogram 2 gånger dagligen.

Behandlingen ska inledas med en dos som motsvarar patientens svårighetsgrad av sjukdomen:

<i>Mild astma</i>	100–250 mikrogram 2 gånger dagligen
<i>Måttlig astma</i>	250–500 mikrogram 2 gånger dagligen
<i>Svår astma</i>	500–1000 mikrogram 2 gånger dagligen

Dosen kan titreras tills symtomkontroll uppnås eller reduceras till den lägsta effektiva dosen, beroende på individuell respons.

Om en patient tidigare har använt beklometasondipropionat eller budesonid, kan den initiala dosen av Flixotide vara halva den dagliga dosen av beklometasondipropionat eller budesonid, eftersom den ekvipotenta dosen av dessa steroider med avseende på flutikason är minst dubbel.

Pediatrik population

Barn 4 år och äldre

50–200 mikrogram 2 gånger dagligen.

Flera barns astma fås under kontroll med dosen 50–100 mikrogram 2 gånger dagligen. För de patienter vars astmakontroll är otillräcklig med den dosen, kan det vara till hjälp att höja dosen till högst 200 mikrogram 2 gånger dagligen.

Behandlingen ska inledas med en dos som motsvarar svårighetsgraden av barnets astma.

Dosen kan sedan titreras tills symtomkontroll uppnås eller reduceras till den lägsta effektiva dosen, beroende på individuell respons.

Barn 1–4 år

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat har visat sig vara effektivt för att uppnå kontroll av frekventa och ihållande astmasymtom hos yngre barn.

Doserna för barn i åldrarna 1–4 är högre än för äldre barn på grund av bristande inhalationseffektivitet hos mindre barn på grund av ofullständig nasal andning, mindre luftvägar och användning av andningsbehållare.

Data från kliniska studier på barn 1–4 år har visat att en flutikasondos på 100 mikrogram 2 gånger dagligen administrerat med en Babyhaler andningsbehållare är lämpligast för att uppnå kontroll av astmasymtomen.

Speciella patientgrupper

Den ovannämnda dosen lämpar sig även för äldre eller till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringssätt

Flutikasonpropionat är endast avsedd för oral inhalation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot flutikasonpropionat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av astma ska ett stegvis anpassat program följas. Dosen ska ordineras enligt sjukdomens svårighetsgrad och lägsta effektiva dos ska eftersträvas. Patientens respons ska övervakas kliniskt och genom experiment som mäter lungfunktionen.

Felaktig inhalationsteknik är rätt så vanligt. Därför är det värt att granska inhalationstekniken för att säkerställa att frisättningen av dosen är i korrekt tempo med inandning och läkemedlet erhålls optimalt i luftvägarna.

En ökning i användningen av kortverkande inhalerade beta₂-agonister som behövs för att kontrollera astmasymtom är ett tecken på att astman blir svårare med en försämrad kontroll. I dessa omständigheter ska patientens behandlingsplan omvärderas.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, därför ska behandling med kortikosteroider eller ökning av dosen övervägas. För riskpatienter kan en daglig övervakning av PEF-värden ordnas.

Flixotide Evohaler är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas, utan för rutinmässig långtidsbehandling.

I avsaknad av terapi svar eller vid svår astma ska dosen av inhalerat flutikasonpropionat ökas eller ges systemiskt administrerade steroider och/eller antibiotikabehandling till patienten vid infektion.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt (se avsnitt 4.9). Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurbarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, central serös korioretinopati och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås (se avsnitt 4.8).

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas.

Vissa individer kan vara mer mottagliga för effekterna av inhalerade kortikosteroider än majoriteten av patienterna.

Binjurebarkfunktionen och hormonproduktionen ligger i allmänhet inom normala referensvärden under inhalationsbehandling med flutikasonpropionat. Inhalerat flutikasonpropionat minskar avsevärt behovet av orala steroider, men risken för biverkningar på grund av tidigare användning eller periodisk oral steroidanvändning kan finnas kvar under en längre tid.

Vid svår binjurebarkssvikt kan det vara nödvändigt att konsultera en specialläkare före elektiva ingrepp. Möjligheten av nedsatt binjuresvar ska alltid beaktas vid olika akuta och elektiva situationer (även vid operation), som troligen orsakar stress för patienten. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt patienter som använder höga doser under lång tid. I dessa fall ska lämplig tilläggsbehandling med kortikosteroid som lämpar sig för den kliniska situationen övervägas (se avsnitt 4.9).

Med anledning av risken för nedsatt binjurebarksfunktion, ska patienter som överförs från orala steroider till inhalerat flutikasonpropionat behandlas med särskild försiktighet, och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet. Efter påbörjad behandling med flutikasonpropionat, ska utsättande av systemisk terapi ske gradvis och patienter uppmuntras att bära ett kort med

information om att tilläggsterapi kan krävas under stress.

Likaså kan utbyte av systemisk steroidbehandling mot inhalerad behandling avslöja allergier såsom allergisk rinit eller eksem som tidigare kontrollerats av det systemiska läkemedlet. Sådana fall ska behandlas med antihistaminer och/eller lokalt påverkade preparat.

Behandling med flutikasonpropionat ska inte avbrytas abrupt.

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta ska beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus.

Liksom för andra inhalerade kortikosteroider är särskild försiktighet nödvändig hos patienter med aktiv lungtuberkulos eller med behandling lugnad lungtuberkulos.

Efter marknadsföring av flutikasonpropionat har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlas med flutikasonpropionat och ritonavir, vilket resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden (se avsnitt 4.5). Risken för biverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

I likhet med annan inhalationsbehandling, inklusive flutikasonpropionat kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Detta ska behandlas omedelbart med en snabb och kortverkande inhalerad bronkdilaterare. Vid behov ska behandlingen med flutikasonpropionat avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Synrubbing

Synrubbingar kan förekomma vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom 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 såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

En interaktionsstudie i friska individer visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel) kraftigt kan öka plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat, och som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Det har förekommit kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat tillsammans med ritonavir, med systemiska kortikosteroida effekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression som följd. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden.

Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare, inkluderat preparat som innehåller kobicistat kan öka risken för systembiverkningar. Andra hämmare av cytokrom CYP3A ger obetydlig (erytromycin) och låg (ketokonazol) systemisk exponering för flutikasonpropionat utan signifikant minskning av serumkortisolnivåerna. 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data för användning av flutikasonpropionat hos gravida kvinnor. Under graviditet ska flutikasonpropionat ges endast då den förväntade nyttan för mamman överväger de tänkbara riskerna för fostret.

Resultat från en retrospektiv epidemiologisk studie visade inte på en ökad risk för större medfödda missbildningar efter exponering av flutikasonpropionat jämfört med andra inhaleda kortikosteroider under graviditetens första trimester (se avsnitt 5.1).

I djurstudier har biverkningar som är typiska för kortikosteroider endast påträffats vid systemiska exponeringsnivåer som avsevärt överstiger den rekommenderade inhaleda terapeutiska dosen.

Amning

Utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjölken hos människa har inte studerats. Vid mätbara plasmanivåer hos digivande råttor efter subkutan administrering, fanns även indikationer på flutikasonpropionat i mjölken. Efter inhalation av flutikasonpropionat i rekommenderade doser förväntas dock plasmanivåerna hos patienter vara låga.

Administrering av flutikasonpropionat under amning ska övervägas endast då den förväntade nyttan för mamman överväger de tänkbara riskerna för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data på humanfertilitet. Djurstudier på gnagare indikerar ingen effekt av flutikasonpropionat på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flutikasonpropionat förväntas inte påverka prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.

Frekvensintervallen är klassificerade som:

mycket vanliga	$\geq 1/10$
vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$ inklusive separata rapporter.
ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar har hämtats från spontant rapporterade fall.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: candidainfektion i munhåla och svalg

Candidainfektion i munhåla och svalg (torsk) förekommer hos vissa patienter. Uppkomst av torsk kan förhindras genom att skölja munnen med vatten efter att läkemedelspreparatet har använts.

Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med flutikasonpropionat.

Sällsynta: candidainfektion i esofagus

Immunsystemet

Följande överkänslighetsreaktioner har rapporterats:

Mindre vanliga: kutana överkänslighetsreaktioner

Mycket sällsynta: angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg), andningssymtom (dyspné och/eller bronkospasm) och anafylaktiska reaktioner

Endokrina systemet

Möjliga systemiska effekter är (se avsnitt 4.4):

Mycket sällsynta: Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynta: förhöjda blodglukosnivåer

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: oro, sömnstörningar och beteendestörningar inklusive hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)

Ingen känd frekvens: depression, aggression (främst hos barn)

Ögon

Ingen känd frekvens: dimsyn

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: heshet

Hos vissa patienter kan inhalerat flutikasonpropionat orsaka heshet av rösten. I detta fall kan sköljning av munnen med vatten omedelbart efter inandning vara till nytta.

Mycket sällsynta: paradoxal bronkospasm (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: epistaxis

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: känslighet för blåmärken

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

Åkut överdosering: doser som vida överstiger rekommenderade inhalerade doser av flutikasonpropionat kan leda till tillfällig suppression av hypotalamus-hypofys-binjure (HPA)-axeln.

Detta fordrar normalt inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar.

Vid kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation finns risk för kliniskt betydande binjurebarksuppression. Mycket sällsynta rapporter har förekommit gällande akut binjurebarkskris hos barn som exponerats för högre doser än vad som är godkänt (vanligtvis 1 000 mikrogram dagligen och mer), över längre perioder (flera månader eller år). Bland de reaktioner som observerats hos barnen ingår hypoglykemi och följdtilstånd av minskad medvetenhet och/eller kramper. Situationer som skulle kunna utlösa en akut binjurebarkskris omfattar trauma, kirurgi, infektion eller snabb minskning av flutikasondosen.

Patienter som fått överdosering ska behandlas noggrant och dosen ska minskas gradvis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikoider
ATC-kod: R03BA05

Flixotide Evohaler är en inhalationsspray som innehåller flutikasonpropionat som verksamt ämne, en effektiv glukokortikoid med antiinflammatorisk effekt som verkar lokalt i lungorna. Vid rekommenderade doser minskar flutikasonpropionat symtom och förvärringar av astma.

I en retrospektiv epidemiologisk kohortstudie användes elektroniska journaler från Storbritannien för att bedöma risken för betydande fosterskador i en grupp som under graviditetens första trimester hade utsatts för endast inhalerat flutikasonpropionat och/eller kombinationen av inhalerat salmeterol och flutikasonpropionat jämfört med andra inhalede kortikosteroider.

Ingen skillnad sågs i risken för signifikanta fosterskador mellan dem som exponerats för inhalerat flutikasonpropionat ensamt under första trimestern och de som exponerades för kombinationen av inhalerat salmeterol och flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarliga fosterskador i alla grader av astmasvårighetsgrad varierade från 2,0 till 2,9 per 100 graviditeter som exponerats för flutikasonpropionat, vilket är jämförbart med resultaten från forskningsdatabasen för allmänmedicin (General Practice Research Database), härledd från 15 840 graviditeter utan astmabehandlingar (2,8 signifikanta medfödda missbildningar per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation av flutikasonpropionatdosen är ungefär 10–30 % beroende på vilken inhalator som används. Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och är initialt snabb men sedan utdragen. Det kan hända att slutdelen av den inhalede dosen blir svalt, men det har knappast någon effekt på systemisk exponering på grund av läkemedlets låga vattenlöslighet och presystemisk metabolism. På grund av detta är den orala biotillgängligheten mindre 1 %. Systemexpositionen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Distribution

Flutikasonpropionat har en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l). Plasmaproteinbindningen är relativt hög (91 %).

Metabolism

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av

CYP3A4-enzymen till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat är normalt mycket låg efter inhaled dos på grund av omfattande första passage metabolism och riklig systemisk clearance av cytokrom P450 3A4 i lever och tarmar. Vid samtidig administrering av flutikasonpropionat och kända hämmare av CYP3A4 ska försiktighet iakttas eftersom det finns risk för suppression av binjurebarken på grund av större systemisk exponering för flutikasonpropionat.

Eliminering

Fördelningen av flutikasonpropionat karakteriseras av högt plasma clearance (cirka 1 150 ml/min), och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Flutikasonpropionat har låg renal clearance (< 0,2 %) och mindre än 5 % som metabolit.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier har endast identifierat klass effekter som är typiska för potenta kortikosteroider och endast vid doser som väsentligt överstiger den terapeutiska dosrekommendationen. Inga nya effekter påträffades i toxicitetsstudier med upprepad dosering, reproduktionsstudier eller teratologiska studier. Flutikasonpropionat har ingen mutagen effekt *in vitro* eller *in vivo* och det konstaterades ingen tumorigen potential hos gnagare. I djurmodeller har det inte visats tendens för irritation eller ökad känslighet.

Flera djurarter exponerades dagligen i två år för sprayhalter som vida överskred de spraydoser som patienterna sannolikt skulle få. I dessa studier visade sig det CFC-fria drivmedlet norfluran inte ha några toxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Drivmedel: Norfluran (HFA134a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara vid högst 30 °C. Får ej frysas. Skydd mot direkt solljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suspensionen förvaras under tryck i en 8 ml stor metallbehållare, som är försluten med en doseringsventil. Metallbehållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en skyddshuva. Metallbehållaren innehåller 120 doser.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läs bipacksedeln före användning.

Liksom med alla läkemedel i form av inhalationsspray, kan även effekten av Flixotide Evohaler inhalationsspray försämrans när behållaren är kall.

Sätt tillbaka munstyckets skyddshuv efter användning så att det knäpper på plats.

Tryckbehållaren. Utsätt inte för temperaturer över 50 °C. Behållaren får inte punkteras, brytas eller brännas, även om den uppenbarligen är tom.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy
Porkalagatan 20 A
00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Flixotide Evohaler 50 mikrog/dos: 13859
Flixotide Evohaler 125 mikrog/dos: 13592
Flixotide Evohaler 250 mikrog/dos: 13594

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
Flixotide Evohaler 50 mikrog/dos: 7.6.1999
Flixotide Evohaler 125 mikrog/dos: 23.2.1998
Flixotide Evohaler 250 mikrog/dos: 23.2.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 3.2.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.5.2023