

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi sumuteannos (100 mikrolitraa sumutetta) sisältää 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi sumuteannos sisältää 40 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridiliuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen, opalisoiva vesisuspensio on pakattu ruskeasta lasista valmistettuun moniannospulloon, johon on kiinnitetty mittapumppu.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nasofan-nenäsumute on tarkoitettu aikuisille ja neljä vuotta täyttäneille lapsille allergisen kausinuhan (myös siitepölynuhan) sekä allergisen ympärivuotisen nuhan ehkäisyyn ja hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Pediatriset potilaat*

Nasofan-nenäsumutteen turvallisuutta ja tehoa alle neljän vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

##### *Aikuiset ja 12-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset*

Suositus on kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa (200 mikrog) mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mikrog). Kun oireet ovat hallinnassa, voidaan ylläpitoannoksena käyttää yhtä sumutusannosta/sierain kerran vuorokaudessa (100 mikrog). Jos oireet palaavat, annosta voidaan suurentaa vastaavasti. Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää neljää sumutusta kuhunkin sieraimeseen (400 mikrog). On käytettävä pienintä annosta, jolla oireet pysyvät hallinnassa.

##### *Iäkkäät potilaat*

Kuten aikuisille.

##### *4-11 -vuotiaat lapset*

Suositus on yksi sumutus kumpaankin sieraimeseen (100 mikrog) kerran vuorokaudessa mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita yksi sumutus kumpaankin sieraimeseen kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mikrog). Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää kahta sumutusta kuhunkin sieraimeseen (200 mikrog). On käytettävä pienintä annosta, jolla oireet pysyvät hallinnassa.

Täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi on tärkeää, että valmistetta käytetään säännöllisesti. Potilaalle tulee selittää, että valmisteen vaikutus ei ala välittömästi. Tehokkaaseen oireiden helpottumiseen voi kulua kolme tai neljä vuorokautta hoidon aloittamisesta.

### Antotapa

Nasofan-nenäsumute on tarkoitettu annettavaksi vain intranasaalisesti.

*Varotoimet, jotka on huomioitava ennen tämän lääkevalmisteen käsittelyä tai annostelua*

Kun Nasofan-nenäsumutetta käytetään ensimmäisen kerran, pumppupullo valmistellaan käyttöön painamalla pumppua kuusi kertaa alaspäin ja vapauttamalla se aina pumppauskertojen välissä. Jos Nasofan-nenäsumutetta ei ole käytetty seitsemään vuorokauteen, pullo on valmistettava uudelleen käyttöön painamalla ja vapauttamalla pumppu niin monta kertaa, että tuloksena on hienojakoista sumua.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nasofan-nenäsumutteen täyden hyödyn saavuttamiseen saattaa kulua useampi hoitopäivä.

Siirtyminen systeemisestä steroidihoidosta Nasofan-nenäsumutteella tapahtuvaan hoitoon on tehtävä varoen, jos on aihetta olettaa, että potilaan lisämunuaisten toiminta on heikentynyt.

#### Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemiset vaikutukset ovat paljon vähemmän todennäköisiä kuin käytettäessä suun kautta otettavia 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 psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla). Ks. kohdat 5.1 ja 5.2.

Lisämunuaisten toiminta voi estyä kliinisesti merkittävästi, jos intranasaalisia kortikosteroideja annetaan hoitosuosituksia suuremmalla annoksella. Jos tästä on viitteitä, systeemisten lisäkortikosteroidien käyttöä on harkittava räsitusilanteissa tai elektiivisissä leikkauksissa (ks. kohdasta 5.1 tietoja intranasaalisesta flutikasonipropionaatista).

Flutikasonipropionaatin ja voimakkaiden P450 3A4 –sytokromijärjestelmän estäjien (esim. ketokonatsoli ja ritonaviiriin kaltaiset proteaasin estäjät) väliset merkittävät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia. Tuloksena voi olla flutikasonipropionaatin systeemisen altistustason nousu (esim. Cushingin oireyhtymää tai lisämunuaiskuoren suppressiota on todettu). Tämän vuoksi samanaikaista flutikasonipropionaatin ja ritonaviiriin käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat (ks. kohta 4.5).

#### Näköhäiriö

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 tai

topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Vaikka Nasofan-nenäsumutteella voidaan useimmiten hallita allergisen kausinuhan oireet, asianmukainen lisähoito voi olla tarpeen etenkin silmäoireiden hoidossa, jos altistuminen siitepölyallergeeneille on erityisen voimakasta.

### Infektiot

Jos potilaalla on tuberkuloosi, jokin hoitamaton infektio, silmäherpes, äskettäin tehty nenä- tai suuleikkaus tai jos hänellä on parhaillaan jokin nenä- tai suuvamma, hoidon hyödyt tulee arvioida suhteessa mahdollisiin haittoihin.

Paikalliset infektiot: nenän sivuonteloiden infektiot on hoidettava asianmukaisesti, mutta ne eivät ole kontraindikaatio Nasofan-nenäsumutteen käytölle.

### *Pediatriset potilaat*

Joidenkin nenän kautta annettavien kortikosteroidien on raportoitu hidastavan lasten kasvua sallituilla annoksilla. Jos lapsi saa pitkäaikaista intranasaalista kortikosteroidihoitoa, pitää hänen pituuskasvuun seurata säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen ja intranasaalisen kortikosteroidin annos on pienennettävä tasolle, jolla oireet pysyvät vielä hallinnassa. Potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärille pitää myös harkita.

### Apuaine(et)

#### Bentsalkoniumkloridi

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa ärsytystä tai nenän limakalvon turvotusta erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni intranasaalisen annon jälkeen, koska flutikasonipropionaatin ensikierron metabolia on laaja ja sytokromi P450 3A4:n välittämä systeeminen puhdistuma maksassa ja suolistossa suuri. Siksi flutikasonipropionaatilla ei yleensä havaita kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

#### *Flutikasonipropionaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

Flutikasonipropionaatilla ei ole yhteisvaikutustutkimuksissa havaittu merkittäviä vaikutuksia terfenadiinin ja erytromysiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Muiden lääkkeiden vaikutukset flutikasonipropionaattiin*

Terfenadiinilla ja erytromysiinillä ei ole yhteisvaikutustutkimuksissa havaittu merkittäviä vaikutuksia flutikasonipropionaatin farmakokinetiikkaan.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjiä sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämä koskee etenkin pitkäaikaista yhteiskäyttöä ja voimakkaita estäjiä, kuten kobisistaattia. Tämän tapaisten yhdistelmien käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Terveillä koehenkilöillä suoritettu yhteisvaikutustutkimus osoitti, että ritonaviiri (hyvin vahva sytokromi P450 3A4:n estäjä) voi suurentaa flutikasonipropionaattipitoisuutta plasmassa, mikä johtaa seerumin kortisolipitoisuuden merkittävään pienenemiseen. Flutikasonipropionaatin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu kliinisesti merkittäviä, systeemisiin kortikosteroidivaikutuksiin (mm. Cushingin oireyhtymään ja lisämunaisten vajaatoimintaan) johtaneita lääkeyhteisvaikutuksia nenään tai inhalaationa annosteltavaa flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### 4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s

#### Raskaus

Valmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävä näyttöä. Kortikosteroidien antaminen tiineenä oleville eläimille voi aiheuttaa häiriöitä sikiökehityksessä, kuten suolakihalkiota ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista. Myös ihmissikiöön voi siten kohdistua hyvin pieni riski tällaisille vaikutuksille. Eläimillä sikiömuutoksia on kuitenkin todettu vain suhteellisen suurella systeemialtistuksella. Kun lääkettä käytetään suoraan nenän limakalvoille, systeeminen altistus jää hyvin vähäiseksi.

Kuten muidenkin lääkkeiden yhteydessä, Nasofan-nenäsumutteen raskaudenaikaisen käytön etuja on punnittava mahdollisiin riskeihin nähden.

#### Imetys

Flutikasonipropionaatin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Flutikasonipropionaatin ihonalainen anto imettäville koerotille tuotti mitattavissa olevia pitoisuuksia plasmaan ja todisteita flutikasonipropionaatin erittymisestä maitoon. Toisaalta kun lääkeainetta annettiin intranasaalisesti kädellisille, lääkettä ei havaittu plasmassa. Tästä syystä on epätodennäköistä, että lääkettä olisi havaittavissa maidossa. Kun imittävä äiti käyttää Nasofan-nenäsumutetta, hoidollisia etuja on punnittava suhteessa äidille ja lapselle aiheutuviin mahdollisiin riskeihin.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nasofan-nenäsumutteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

Kaikista yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat olleet nenäverenvuoto ( $\geq 1/10$ ) ja päänsärky, epämiellyttävät maku- tai hajuaistimukset sekä nenän ja kurkun kuivuus ja ärsytys ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on esitetty ryhmiteltyinä elinjärjestelmäluokittain ja yleisyytensä mukaan. Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

elinjärjestelmä	haittavaikutus	yleisyys
immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet seuraavien oirein:	
	bronkospasmit	harvinainen
	anafylaktiset reaktiot	harvinainen
	anafylaktoidiset reaktiot	harvinainen
	allergiset ihoreaktiot	hyvin harvinainen
	angioedeema (etenkin kasvoissa ja suunielussa)	hyvin harvinainen
hermosto	päänsärky epämiellyttävät maku- tai hajuaistimukset	yleinen
silmät	glaukooma, silmänsisäisen paineen nousu, kaihi Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt spontaaneissa raporteissa pitkään jatkuneen hoidon jälkeen.	hyvin harvinainen

	näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	tuntematon
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	hyvin yleinen
	nenän ja kurkun kuivuus ja ärsytys	yleinen
	nenän väliseinän perforaatio* limakalvohaavaumat Näitä haittavaikutuksia on yleensä raportoitu sellaisilla potilailla, joille aiemmin oli tehty nenäkirurginen toimenpide.	hyvin harvinainen
	nenän haavaumat	tuntematon

\*Nenän väliseinän perforaatiotapauksia on raportoitu kortikosteroidien käytön seurauksena.

Nenän kautta annettavat kortikosteroidit voivat etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisessa käytössä aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Joidenkin nenään annettavien kortikosteroidien suositusannosten käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen lasten pituuskasvun hidastumista. Pitkäaikaista nenään annettavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvua tulisi seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4.).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Nasofan-nenäsumutteen akuutista tai kroonisesta yliannostuksesta ei ole tietoja. Annettaessa terveille koehenkilöille intranasaalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan sillä ei todettu olevan vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) toimintaan.

Suurten kortikosteroidiannosten hengittäminen tai nauttaminen suun kautta pitkään voi estää hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaa.

Näiden potilaiden annostusta on pienennettävä asteittain, ja Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumute -hoitoa on jatkettava annoksella, joka riittää oireiden hallinnassa pitämiseen. Lisämunuaiskuoren toiminta palautuu ennalleen muutamassa päivässä, minkä voi varmistaa mittaamalla kortisolipitoisuus plasmasta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Flutikasonipropionaatilla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus paikallisesti nenän limakalvoille

käytettäessä.

Intranasaalisesti annettu flutikasonipropionaatti aiheuttaa vain vähän tai ei lainkaan hypotalamus-aivolisäkelisämunuaiskuoren lamausta.

Kun flutikasonipropionaattia annettiin nenän limakalvolle (200 mikrog/vrk), seerumin kortisolipitoisuudessa ei havaittu merkittävää muutosta 24 tunnin aikana verrattuna lumelääkitykseen (suhde 1,01; 90 % CI 0,9–1,14).

#### *Pediatriset potilaat*

Yksivuotisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kasvututkimuksessa, johon osallistui samanaikaisesti kaksi ryhmää esipuberteetti-ikäisiä, 3-9-vuotiaita lapsia (56 potilasta sai intranasaalisesti flutikasonipropionaattia ja 52 potilasta sai lumelääkettä), ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa kasvunopeudessa intranasaalista flutikasonipropionaattia (nenäsumutteena 200 mikrog/vrk) saaneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Arvioitu kasvunopeus yhden hoitovuoden aikana oli 6,20 cm/vuosi (SE=0,23) lumelääkeryhmässä ja 5,99 cm/vuosi (SE=0,23) flutikasonipropionaattiryhmässä. Keskimääräinen ero kasvunopeudessa hoitojen välillä vuoden kuluttua oli 0,20 cm/vuosi (SE=0,28, 95 % CI= -0,35, 0,76). Näyttöä kliinisesti merkittävistä muutoksista ei havaittu HPA -akselin toiminnassa virtsan 12-tunnin-kortisolieritystutkimuksen perusteella tai luun mineraalitiheydessä kaksiennergisen röntgenabsorptiometritutkimuksen perusteella.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### *Imeytyminen*

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasaalisesti (200 mikrog/vrk), useimmilla henkilöillä ei ollut mitattavia vakaan tilan huippupitoisuuksia plasmassa (<0,01 ng/ml). Suurin havaittu C<sub>max</sub>-arvo oli 0,017 ng/ml. Imeytyminen nenästä on vähäistä, koska flutikasoni on huonosti vesiliukoinen ja suurin osa annoksesta tulee lopulta niellyksi. Suun kautta annettaessa systeeminen altistus on < 1 %, mikä johtuu huonosta imeytymisestä ja presysteemisestä metaboliasta. Nenän ja suun (eli nielemisen) kautta tapahtuva systeeminen kokonaisimeytyminen on siksi hyvin pientä.

#### *Jakautuminen*

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

#### *Biotransformaatio*

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksan kautta inaktiiviksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450 entsyymien CYP3A4 avulla. Niety flutikasonipropionaatti käy läpi laajan ensikierron metabolian. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsolia ja ritonaviiria, on annettava samaan aikaan varoen, koska flutikasonipropionaatin systeeminen altistus voi nousta.

#### *Eliminaatio*

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminaationopeus annosalueella 250–1 000 mikrogrammaa on lineaarinen ja sen plasmapuhdistuma on nopeaa (Cl = 1,1 l/min). Huippupitoisuudet plasmassa laskevat noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa, ja eliminaation puoliintumisaika (7,8 h) koskee siten vain pieniä lääkeainepitoisuuksia plasmassa. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäistä (< 0,2 %); siitä alle 5 % erittyy karboksyylihappometaboliittina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteisiin flutikasonipropionaattina ja sappimetaboliitteina.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyissä lisääntymis- ja toksisuus- sekä teratogeenisuustutkimuksissa on todettu vain potenteille kortikosteroideille tyypillisiä luokkavaikutuksia, ja näitäkin vain suositeltuja annoksia ylittävillä annoksilla. Flutikasonipropionaatilla ei ole mutageenista vaikutusta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä sillä ole todettu

karsinogeenista potentiaalia jyrksijöillä. Lääkeaine ei myöskään ole ollut ärsyttävä tai herkistävä eläimillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

glukoosi  
selluloosa, dispergoituva  
fenyylietyylialkoholi  
bentsalkoniumkloridiliuos (40 mikrog/sumuteannos)  
polysorbaatti 80  
puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.  
Ensimmäisen käyttökerran jälkeen: 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

12 ml tai 15 ml ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on hienojakoisen sumun tuottava mittauspumppu.

Pakkauskoot: 60, 120, 150, 240 (2x120) ja 360 (3x120) annosta sisältävät sumutteet.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.  
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21425

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.4.2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.3.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.9.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nasofan 50 mikrog/dos nässpray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En spraydos (100 mikroliter spray) innehåller 50 mikrogram flutikasonpropionat.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje spraydos innehåller 40 mikrogram bensalkoniumkloridlösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

Vit, opaliserande vattensuspension i flerdosflaska av brunt glas försedd med doseringspump.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nasofan nässpray är avsedd för förebyggande och behandling av allergisk säsongsbunden (även pollensnuva) och allergisk perenn rinit hos vuxna och barn som fyllt minst 4 år.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Nasofan nässpray för barn yngre än 4 år har inte fastställts.

##### *Vuxna och barn från 12 år uppåt*

Dosrekommendationen är två sprayningar i vardera näsborren en gång dagligen (200 mikrog), helst på morgonen. I vissa fall kan två sprayningar i vardera näsborren två gånger dagligen (400 mikrog) krävas. Då symtomen är under kontroll, kan man övergå till en uppehållsdos med en sprayning per näsborre en gång dagligen (100 mikrog). Om symtomen återkommer, kan dosen ökas igen. Högsta tillåtna dygnsdos, som ej får överskridas, är fyra sprayningar i vardera näsborren (400 mikrog). Minsta möjliga dos som ger adekvat symtomkontroll ska användas.

##### *Äldre patienter*

Som för övriga vuxna.

##### *Barn i åldern 4–11 år*

Dosrekommendationen är en sprayning i vardera näsborren en gång dagligen (100 mikrog), helst på morgonen. I vissa fall kan en sprayning i vardera näsborren två gånger dagligen (200 mikrog) krävas. Högsta tillåtna dygnsdos, som ej får överskridas, är två sprayningar i vardera näsborren (200 mikrog). Minsta möjliga dos som ger adekvat symtomkontroll ska användas.

En regelbunden administrering är viktig för att uppnå full terapeutisk nytta av behandlingen. Patienterna ska informeras om att effekt inte uppnås omedelbart. Tre eller fyra dygn av behandling kan krävas innan effektiv

symtomlindring observeras.

#### Administreringsätt

Nasofan nässpray är endast avsedd för intranasal administrering.

#### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Då en ny Nasofan nässpray tas i bruk för första gången ska pumpflaskan förberedas för användning genom att trycka på pumpen sex gånger, och alltid släppa upp pumpen helt mellan dessa tryck. Om Nasofan nässpray inte använts under de senaste sju dagarna eller mer, ska pumpflaskan förberedas inför dosering genom att trycka på pumpen och släppa upp den igen så många gånger som krävs för att åstadkomma en finfördelad spray.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Flera behandlingsdagar kan krävas innan full nytta av behandlingen med Nasofan nässpray uppnås.

Försiktighet ska iakttas vid övergången från systemisk steroidbehandling till Nasofan nässpray vid fall av misstanke om försämrad binjurefunktion hos patienten.

#### Systemiska effekter av kortikosteroider

Intranasalt administrerade kortikosteroider kan orsaka systemiska effekter särskilt om de används i stora doser under en längre tid. Risken för systemiska effekter är betydligt mindre än vid bruk av perorala kortikosteroider, och de kan variera individuellt hos olika patienter och med olika kortikosteroidpreparat.

Möjliga systemiska effekter är Cushings syndrom, symtom som påminner om Cushings syndrom, försämrad binjurefunktion, fördröjd tillväxt hos barn och ungdomar, starr och glaukom, samt i mer sällsynta fall psykologiska effekter och inverkan på beteendet [såsom psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggressivt beteende (särskilt hos barn)]. Se avsnitt 5.1 och 5.2.

Binjurefunktionen kan hämmas i kliniskt betydande grad vid intranasal administrering av kortikosteroider då doserna överskrider de högsta rekommenderade doserna. Vid fall av tecken som tyder på detta, ska utnyttjande av systemiska tilläggskortikosteroider övervägas i situationer av stress eller i samband med elektiv kirurgi (se avsnitt 5.1 för information om intranasala flutikasonpreparat).

Betydande interaktioner mellan flutikasonpropionat och potenta hämmare av cytokrom P450 3A4-systemet (t.ex. ketokonazol och proteashämmare av ritonavirtyp) är möjliga. Detta kan resultera i en ökad systemisk exponering för flutikasonpropionat (t.ex. Cushings syndrom eller binjurebarksuppression har konstaterats). På grund av detta ska samtidig behandling med flutikasonpropionat och ritonavir undvikas, ifall inte den möjliga nyttan för patienten överskrider riskerna med en systemisk kortikosteroideffekt (se avsnitt 4.5).

#### Synrubbingar

Synrubbingar är möjliga i samband med systemiska eller topikala kortikosteroider. Om patienten uppvisar symtom som dimsyn eller övriga synrubbingar, ska hen remitteras till oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Möjliga orsaker är exempelvis starr, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, vilket rapporterats efter systemiskt eller topikalt bruk av kortikosteroider.

Trots att Nasofan nässpray i allmänhet räcker till för att kontrollera symtomen på allergisk säsongsbunden rinit, kan adekvat tilläggsterapi behövas särskilt för behandling av ögonsymtom i lägen där exponeringen för pollenallergener är särskilt stor.

#### Infektioner

Hos patienter med tuberkulos, någon obehandlad infektion, ögonherpes, nyligen genomgången näs- eller munkirurgi eller med någon aktuell näs- eller munskada, ska nyttan av behandlingen utvärderas i förhållande till de möjliga negativa effekterna.

Lokala infektioner: Infektioner i näsbihålorna ska behandlas på sakenligt sätt, men dessa utgör ingen kontraindikation för bruk av Nasofan nässpray.

#### *Pediatrik population*

Vissa intranasala kortikosteroider har rapporterats fördröja tillväxten hos barn vid kliniskt relevanta doser. Längdtillväxten hos barn som får långtidsbehandling med intranasala kortikosteroider ska följas upp regelbundet. Om tillväxthastigheten sjunker, ska behandlingen utvärderas på nytt och dosen av intranasal kortikosteroid minskas till en nivå där symptomkontroll fortfarande bibehålls. Remiss till pediatriker ska även övervägas.

#### Hjälpämne(n)

#### *Bensalkoniumklorid*

Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

#### *Effekten av flutikasonpropionat på andra läkemedel*

Inga relevanta effekter på farmakokinetiken hos terfenadin eller erytromycin har konstaterats vid interaktionsstudier med flutikasonpropionat.

#### *Effekten av övriga läkemedel på flutikasonpropionat*

Terfenadin och erytromycin har inte i interaktionsstudier uppvisat betydande inverkan på farmakokinetiken hos flutikasonpropionat.

Ett samtidigt bruk av CYP3A-hämmare, särskilt då långtidsbehandling med potenta hämmare som kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna typ av kombination bör undvikas, såvida inte nyttan överskrider risken för ökade systemiska kortikosteroidbiverkningar. I så fall ska patienterna övervakas för uppkomst av eventuella kortikosteroidbiverkningar.

En interaktionsstudie på friska individer har visat att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4 hämmande läkemedel) kan öka plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat, med en betydande minskning av kortisolkoncentrationen i serum som följd. Efter marknadsintroduktion har fall av kliniskt betydande interaktioner, vilka lett till systemiska biverkningar som Cushings syndrom och binjurebarkssuppression, rapporterats hos patienter som behandlats med intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat. Ett samtidigt bruk av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoider.

#### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Graviditet*

Tillräcklig erfarenhet av säkerhet under pågående graviditet saknas. Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka störningar i fosterutvecklingen, såsom gomspalt och fördröjd intrauterin tillväxt.

Även människofoster kan därmed utsättas för en mycket liten risk för effekter av denna typ. Fosterpåverkan hos djur har dock observerats endast vid relativt hög systemisk exponering. Då läkemedlet administreras direkt på näslemhinnan, förblir den systemiska exponeringen mycket låg.

Liksom vid bruk av andra läkemedel, ska fördelarna av en behandling med Nasofan under pågående graviditet övervägas mot de möjliga riskerna.

#### Amning

Eventuell utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjolk har inte undersökts. Subkutan administrering av flutikasonpropionat till digivande tikar gav uppmätbara halter i plasma och bevis på utsöndring av flutikasonpropionat i hundarnas mjölk. Å andra sidan kunde inget flutikasonpropionat konstateras i plasma hos primater efter intranasal administrering av läkemedlet. Därför är det osannolikt att läkemedlet skulle konstateras i bröstmjolk hos människa. Då en ammande kvinna använder Nasofan nässpray, ska nyttan av behandlingen för modern vägas mot de möjliga riskerna för barnet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

De allra vanligaste biverkningarna har varit näsblod ( $\geq 1/10$ ), följt av huvudvärk, obehagliga smak- och luktupplevelser samt irritation och torka i näsa och svalg ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Biverkningarna som presenteras i nedanstående tabell är grupperade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner med följande symtom:	
	bronkospasmer	sällsynta
	anafylaktiska reaktioner	sällsynta
	anafylaktoida reaktioner	sällsynta
	allergiska hudreaktioner	mycket sällsynta
	angioödem (särskilt i ansikte, munhåla och svalg)	mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk obehagliga smak- och luktupplevelser	vanliga
Ögon	glaukom, förhöjt intraokulärt tryck, starr – dessa biverkningar har förekommit i spontanrapporter efter en längre tids behandling	mycket sällsynta
	dimsyn (se även avsnitt 4.4)	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	näsblod	mycket vanliga
	irritation och torka i näsa och svalg	vanliga
	näseptumperforation* sår på slemhinnorna – dessa biverkningar har i allmänhet rapporterats hos patienter som tidigare genomgått något näskirurgiskt ingrepp	mycket sällsynta
	sår i näsan	ingen känd frekvens

\*Fall av näseptumperforation har rapporterats som resultat av behandlingar med kortikosteroider. Intranasalt administrerade kortikosteroider kan, särskilt i stora doser och vid långvarig användning, orsaka systemiska effekter.

### *Pediatrik population*

Vid bruk av vissa intranasalt administrerade kortikosteroider har fördröjd längdtillväxt rapporterats med rekommenderade doser hos barn. Längdtillväxten hos barn som står på långtidsbehandling med intranasala kortikosteroider ska följas upp regelbundet (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Information om akut eller kronisk överdosering med Nasofan nässpray saknas. Vid intranasal dosering av 2 mg flutikasonpropionat till friska, frivilliga försökspersoner två gånger dagligen i sju dagars tid konstaterades ingen inverkan på hypotalamus-hypofys-binjureaxelns (HPA) funktion.

Ett långvarigt bruk av stora inhalede eller orala kortikosteroiddoser kan hämma hypotalamus-hypofys-binjureaxelns funktion.

Hos dessa patienter ska dosen reduceras stegvis och behandlingen med Nasofan 50 mikrog/dos nässpray fortsätta med minsta möjliga dos som räcker för symtomkontroll. Binjurebarksfunktionen återställs inom några dagar, vilket kan konstateras med hjälp av kontroll av kortisolnivån i plasma.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

ATC-kod: R01AD08

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

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

Intranasalt administrerat flutikasonpropionat orsakar endast en lätt eller ingen hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln.

Då flutikasonpropionat administrerades på nässlemhinnan (200 mikrog/dygn) observerades ingen betydande förändring i kortisolhalten i serum under 24 timmar i jämförelse mot placebo (förhållande 1,01; 90 % KI 0,9–1,14).

#### *Pediatrik population*

I en ettårig, randomiserad och dubbelblind placebokontrollerad tillväxtstudie med två parallella grupper av förpubertala barn i åldern 3 - 9 år (56 patienter fick intranasalt flutikasonpropionat och 52 placebo) kunde ingen statistiskt signifikant skillnad i längdtillväxt observeras hos dem som fick intranasalt flutikasonpropionat (i form av nässpray 200 mikrogram per dag) jämfört med placebo. Den beräknade längdtillväxten under ett års behandling var 6,20 cm/år (SE = 0,23) i placebogrupperna och 5,99 cm/år i flutikasonpropionatgruppen (SE = 0,23). Skillnaden i tillväxt mellan behandlingsgrupperna efter ett år var i medeltal 0,20 cm/år (SE = 0,28, 95% KI= -0,35 - 0,76). Inga tecken på kliniskt relevanta förändringar i

HPA-axelns funktion eller bentäthet observerades på basen av 12-timmars urinkortisolutsöndring respektive mätning av bentäthet med röntgenabsorptiometri med dubbla energikällor.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Vid intranasal administrering av flutikasonpropionat (200 mikrog/dygn) kunde, hos de flesta av försökspersonerna, inga uppmätbara maximala halter av läkemedlet i plasma ( $< 0,01$  ng/ml) vid steady state konstateras. Det högsta observerade  $C_{max}$ -värdet låg på 0,017 ng/ml. Absorptionen via nässlemhinnan är liten, eftersom vattenlösligheten hos flutikason är låg och då största delen av dosen slutligen sväljs ned. Vid oral administrering är den systemiska exponeringen  $< 1$  %, vilket beror på en dålig absorption och på presystemisk metabolism. Det systemiska totalupptaget av läkemedlet via näsa och mun (d.v.s. nedsväljning) förblir därmed mycket litet.

### *Distribution*

Distributionsvolymen för flutikasonpropionat vid jämviktstillståndet är stor (cirka 318 l). Läkemedlet binds till plasmaproteinerna i relativt hög grad (91 %).

### *Metabolism*

Flutikasonpropionat avlägsnas fort ur den systemiska cirkulationen. Detta sker huvudsakligen via metabolism av cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i levern till den inaktiva karboxylsyrametaboliten. Det flutikasonpropionat som sväljs ned, genomgår en omfattande förstapassagemetabolism. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av potenta hämmare av CYP3A4, såsom ketokonazol och ritonavir, eftersom den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat då kan öka.

### *Eliminering*

Elimineringshastigheten för intravenöst administrerat flutikasonpropionat är linjär inom dosintervallet 250–1 000 mikrogram, och plasmaclearance är snabb ( $Cl = 1,1$  l/min). Toppkoncentrationerna i plasma sjunker med cirka 98 % inom 3–4 timmar och halveringstiden för eliminationsfasen (7,8 h) gäller därmed endast små läkemedelshalter i plasma. Njurclearance för flutikasonpropionat är låg ( $> 0,2$  %), och mindre än 5 % av denna clearance sker i form av karboxylsyrametaboliten. Största delen av dosen utsöndras i faeces i form av flutikasonpropionat och dess gallmetaboliter.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska tester, reproduktionsstudier och studier gällande teratogenicitet har endast klasseffekter typiska för potenta kortikosteroider påvisats vid doser som överstigit rekommenderade nivåer. Flutikasonpropionat har ingen mutagen aktivitet verken *in vitro* eller *in vivo* och det har inte uppvisat någon ingen karcinogen potential hos gnagare. I djurmodeller har man inte funnit någon vävnadsirritation eller sensibiliserande effekt

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

glukos  
dispergerbar cellulosa  
fenyletylalkohol  
bensalkoniumkloridlösning (40 mikrogram/spray)  
polysorbat 80  
renat vatten

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter första användningen: 3 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

12 ml eller 15 ml i brun glasflaska (typ III) försedd med doseringspump som producerar en finfördelad spray.

Förpackningsstorlekar: Sprayförpackningar med 60, 120, 150, 240 (2 x 120) och 360 (3 x 120) doser. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21425

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.4.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 16.3.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.9.2022