

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumute, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### 2.1 Yleiskuvaus

Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumute, suspensio, on pakattu ruskeaan lasipulloon, jossa on hienojakoisen sumun tuottava valkoinen mittauspumppu, valkoinen suutin ja kirkas muovisuojus. Pakkauksessa on yksi nenäsumutepullo.

#### 2.1 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

100 mikrolitraa sumutetta sisältää 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Sisältää myös 40 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridiliuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen, opalisoiva vesisuspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Flutikasoni on tarkoitettu allergisen kausinuhan (myös siitepölynuhan) sekä allergisen ympärivuotisen nuhan ehkäisyyn ja hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Pediatriset potilaat*

Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumutetta ei pidä käyttää alle 4-vuotiaiden lasten hoidossa, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi (ks. kohta 5.1).

##### Antotapa

Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumute on tarkoitettu annettavaksi vain intranasalisesti.

Kun Nasofan 50 mikrog/annos nenäsumutetta käytetään ensimmäisen kerran, pumppupullo valmistellaan käyttöön painamalla pumppua kuusi kertaa alaspäin ja vapauttamalla se sitten. Jos flutikasonia ei ole käytetty 7 vuorokauteen, pullo on valmistettava uudelleen käyttöön painamalla ja vapauttamalla pumppu niin monta kertaa, että tuloksena on hienojakoista sumua.

Pullo tulee hävittää kolmen kuukauden kuluttua avaamisesta.

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

Suositus on kaksi sumutusta kumpaankin sieraimeseen kerran vuorokaudessa (200 mikrog) mieluiten aamuisin. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita 2 sumutusta kumpaankin sieraimeseen 2 kertaa vuorokaudessa (400 mikrog). Kun oireet ovat hallinnassa, voidaan käyttää yhtä sumutusannosta/sierainylläpitoannoksena (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 2 kertaa vuorokaudessa (200 mikrog). Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää kahta suihketta 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. Oireiden helpottuminen on tehokasta vasta 3 tai 4 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys flutikasonipropionaatille tai apuaineelle.

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

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

Täysi hyöty flutikasonista saadaan vasta muutaman hoitopäivän jälkeen.

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

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

Nenään annettavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systemiset 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 psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

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

Flutikasonipropionaatin ja voimakkaiden P450 3A4 –sytokromijärjestelmän estäjien (esim. ketokonatsoli ja ritonaviirin 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 ritonaviirin käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidivaikutuksen aiheuttamat vaarat.

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

Nasofan-nenäsumute sisältää säilöntäaineena bentsalkoniumkloridia, joka on ärsyttävä aine ja voi aiheuttaa ihoreaktioita ja bronkospasmia. Jos lääkettä käytetään pitkään, bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa nenän limakalvojen turvotusta. Jos nenä on jatkuvasti tukkoinen, tulisi siirtyä käyttämään säilöntäaineetonta nasaalista lääkevalmistetta. Jos sellaista ei ole saatavilla, tulisi käyttää muita valmistemuotoja.

#### *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.

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

#### *Flutikasonipropionaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

Flutikasonipropionaatilla ei ole tutkimuksissa havaittu merkittäviä yhteisvaikutuksia terfenadiinin ja erytromysiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Muiden lääkkeiden vaikutukset flutikasonipropionaattiin*

Terfenadiinilla ja erytromysiinillä ei ole tutkimuksissa havaittu merkittäviä yhteisvaikutuksia flutikasonipropionaatin farmakokinetiikkaan.

Varovaisuutta on noudatettava, kun käytetään samanaikaisesti flutikasonipropionaattia ja lääkkeitä, jotka ovat sytokromi P450 3A4 systeemin voimakkaita estäjiä (esim. proteaasinestäjät kuten ritonaviiri). Terveille koehenkilöille tehdyssä interaktiotutkimuksessa, jossa annettiin intranasaalista flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria 100 mg kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa nousi monisatakertaiseksi ja johti merkittävästi alentuneeseen seerumin kortisolipitoisuuteen. Cushingin syndrooma- ja lisämunuais-suppressiotapauksia on raportoitu. Tätä yhdistelmää tulisi välttää, elleivät edut ylitä lisääntyntä systeemisten glukokortikoidien haittavaikutusten riskiä. Muut sytokromi P450 3A4:n estäjät aiheuttavat merkityksettömän (erytromysiini) tai pienen (ketokonatsoli) lisäyksen systeemisessä altistuksessa flutikasonipropionaatille ilman merkittävää laskua seerumin kortisolipitoisuudessa (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

#### Raskaus

Valmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävä näyttöä. Kortikosteroidien antaminen

raskaana oleville eläimille voi aiheuttaa häiriöitä sikiökehityksessä, kuten huulihalkiota ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista. Myös ihmisikiölle voi olla pieni riski tällaisista vaikutuksista. Sikiömuutoksia on kuitenkin todettu vain suhteellisen korkealla systeemialtistuksella. Kun lääkettä käytetään suoraan nenän limakalvoille, systeeminen altistuminen jää vähäiseksi.

Kuten muidenkin lääkkeiden yhteydessä, flutikasonin raskaudenaikaisen käytön etuja on verrattava mahdollisiin vaaroihin.

#### Imetys

Flutikasonipropionaatin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Flutikasonipropionaatin antaminen ihonalaisesti imettäville koerotille tuotti mitattavissa olevia pitoisuuksia plasmassa ja todisteita flutikasonipropionaatin erittymisestä maitoon. Kun lääkeainetta annettiin intranasaalisesti kädellisille, lääkettä ei havaittu plasmassa. Tästä syystä on epätodennäköistä, että lääkettä olisi havaittavissa maidossa. Kun imettävä äiti käyttää flutikasonia, hoidollisia etuja on verrattava äidille ja lapselle aiheutuviin mahdollisiin vaaroihin.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteella ei ole vaikutusta tai vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Bronkospasmi, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio.	Ihon allerginen reaktio. Angioedeema (pääasiassa kasvoilla ja suunielussa).
Hermosto		Päänsärky, epämiellyttävä maku- tai hajuaistimus.		
Silmät				Glaukooma, silmänsisäisen paineen nousu, kaihi Näitä ilmiöitä on identifioitu spontaaneista raporteista pitkään jatkuneen hoidon jälkeen.
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Nenäverenvuoto.	Nenän ja kurkun kuivuus ja ärsytys.		Nenän väliseinän perforaatio, limakalvohaavauma. Näitä esiintyy yleensä potilailla, joille on tehty

				aiemmin nenäkirurgiaa.
--	--	--	--	---------------------------

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

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

#### 4.9 Yliannostus

Flutikasonipropionaatin akuutista tai kroonisesta yliannostuksesta ei ole tietoja. Annettaessa terveille koehenkilöille intranasalisesti 2 mg flutikasonipropionaattia 2 kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan sillä ei todettu olevan vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaan.

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

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Intranasalisesti annettu flutikasonipropionaatti aiheuttaa vain vähän tai ei lainkaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoren lamausta.

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

Yksivuotisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kasvututkimuksessa, johon osallistui samanaikaisesti kaksi ryhmää esipuberteetti-ikäisiä, 3-9-vuotiaita lapsia (56 potilasta sai intranasalisesti flutikasonipropionaattia ja 52 potilasta sai lumelääkettä), ei havaittu tilastollisesti merkitsevää 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 kaksiennergiaisen röntgenabsorptiometritutkimuksen perusteella.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Kun flutikasonipropionaattia annettiin intranasalisesti (200 mikrogrammaa/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 kautta annettuna systeeminen kokonaisimeytyminen onnsiksi hyvin pientä.

Jakautuminen:

Flutikasonipropionaatilla on suuri jakautumistilavuus tasapainotilassa (noin 318 l). Sitoutuminen

plasman proteiineihin on kohtalaisen suurta (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. Voimakkaita CYP3A4:nestäjiä, kuten ketokonatsolia ja ritonaviiria, on annettava saman aikaan varoen, koska flutikasonipropionaatin systeeminen altistus voi nousta.

**Eliminoituminen:**

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminoitumisnopeus annosalueella 250–1000 mikrogrammaa on lineaarinen ja sen plasmapuhdistuma on nopeaa (Cl = 1,1 l/min). Huippupitoisuudet plasmassa laskevat noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa, ja vain pienet pitoisuudet plasmassa liittyvät eliminaation puoliintumisaikaan, joka on 7,8 tuntia. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäistä (< 0,2 %); siitä alle 5 % erittyy karboksyylihappometaboliittina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteisiin flutikasonipropionaattina ja sappimetaboliitteina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kaikki lääkkeen määräämiseen vaikuttavat prekliiniset tiedot turvallisuudesta on kerrottu tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glukoosi, vedetön  
Selluloosa, dispergoituva  
Fenylietyylialkoholi  
Bentsalkoniumkloridiliuos (40 mikrog/sumuteannos)  
Polysorbaatti 80  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.  
Avaamisen jälkeen 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

6 ml tai 15 ml ruskeassa lasipullossa (tyyppi I), jossa on hienojakoisen sumun tuottava mittauspumppu.

Pakkauskoost: 60 (saatavilla ilman reseptiä), 120, 150 ja 360 (3 x 120) annosta sisältävät sumutteet.

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21425

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.2006 / 16.3.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.6.2011