

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flurhin 50 mikrogram/dose nesespray, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Inneholder 50 mikrogram flutikasonpropionat per dose (spray).

Hjelpestoff med kjent effekt: benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Nesespray, suspensjon

Hvit, opak suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse og behandling av sesongallergisk og helårlig allergisk rhinitt.

Flurhin er indisert til voksne og ungdom fra 12 års alder og hos barn i alderen 4 til 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Flurhin er kun til intranasal bruk.

Unngå kontakt med øynene.

Dosering

Voksne og ungdom (fra 12 års alder)

Anbefalt dose er 2 sprayer i hvert nesebor én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen. I noen tilfeller kan 2 sprayer i hvert nesebor 2 ganger daglig være nødvendig. Maksimal døgndose er 4 sprayer per nesebor.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 4 til 12 år

Anbefalt dose er 1 spray i hvert nesebor én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen. I noen tilfeller kan 1 spray i hvert nesebor 2 ganger daglig være nødvendig. Maksimal døgndose er 2 sprayer per nesebor.

Barn under 4 år

Flurhin skal ikke brukes til barn under 4 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

Eldre populasjon

Vanlig dosering til voksne kan brukes.

Regelmessig bruk er nødvendig for å oppnå optimal behandlingseffekt. Pasienten bør forklares at legemidlet ikke gir umiddelbar effekt, og at maksimal lindring muligens ikke oppnås før etter 3 til 4 dagers behandling.

Administrasjonsmåte

Ristes før bruk.

Før en ny flaske tas i bruk, eller dersom flasken ikke har vært brukt på en stund, må flasken klargjøres ved å pumpe til det kommer en finfordelt spray.

For å bruke sprayen, plasser spissen i ett nesebor og hold det andre lukket. Sørg for at spissen peker bort fra neseskillevæggen. Spray inn i neseboret på innpust, og pust deretter ut gjennom munnen.

Pumpen skal rengjøres etter hver gangs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maksimal lindring oppnås muligens ikke før etter 3 til 4 dagers behandling.

Lokale infeksjoner: infeksjoner i nesens luftveier skal behandles, men er ikke en spesifikk kontraindikasjon for behandling med flutikasonpropionat intranasalt.

Selv om Flurhin vil kontrollere sesongallergisk rhinitt i de fleste tilfeller, kan en unormalt stor spredning av sommerallergener i noen tilfeller kreve tilleggsbehandling.

Behandling med høyere doser enn anbefalt av nasale kortikosteroider kan medføre klinisk signifikant binyresuppresjon. Ved holdepunkter for bruk av høyere doser enn anbefalt, bør tillegg av systemiske kortikosteroider vurderes i perioder med påkjenninger eller ved planlagt kirurgi (se pkt. 5.1 for data om intranasalt flutikasonpropionat).

Ved bruk etter markedsføring er det observert klinisk signifikante interaksjoner hos pasienter som brukte både flutikasonpropionat og ritonavir. Samtidig bruk medførte systemiske bivirkninger av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre nytten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Forsiktighet bør utvises ved overgang fra systemisk steroidbehandling til behandling med Flurhin, dersom det er grunn til mistanke om nedsatt binyrefunksjon.

Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene oppstår sammenlignet med bruk av perorale kortikosteroider, og de kan variere fra pasient til pasient og mellom ulike kortikosteroider. Potensielle systemiske effekter kan være Cushings syndrom, cushingoide symptomer, binyresuppresjon, og i mer sjeldne tilfeller katarakt, glaukom, ulike psykologiske og adferdsrelaterte effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon og aggresjon (spesielt hos barn).

Veksthemming er rapportert hos barn som har fått visse nasale kortikosteroider i anbefalte doser (se pediatrik populasjon).

Synsforstyrrelser kan forekomme ved systemisk og lokal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati, som har vært rapportert etter systemisk og lokal kortikosteroidbruk.

Flurhin inneholder benzalkoniumklorid. Langvarig bruk kan forårsake ødem i slimhinnene i nesen.

Pediatrik populasjon

Potensielle systemiske effekter kan være veksthemming hos ungdom og depresjon og aggresjon.

Veksthemming er rapportert hos barn som har fått visse nasale kortikosteroider i anbefalte doser. Det anbefales at høyden måles regelmessig (f.eks. ved stadiometri) hos barn som får langtidsbehandling med nasale kortikosteroider. Ved mistanke om langsom vekst bør behandlingen gjennomgås og dosen av nasalt kortikosteroid reduseres, om mulig, til den laveste dosen som effektivt opprettholder symptomkontroll. I tillegg bør det vurderes å henvise pasienten til en barnespesialist.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Under normale forhold oppnås det lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter intranasal dosering, på grunn av stor førstepassasjemetabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom P450 3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med flutikasonpropionat er derfor lite sannsynlig.

Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre nytten oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

I en interaksjonsstudie av intranasalt flutikasonpropionat hos friske forsøkspersoner ga ritonavir (en høypotent hemmer av cytokrom P450 3A4) 100 mg 2 ganger daglig signifikant økt plasmakonsentrasjon av flutikasonpropionat, som medførte sterkt redusert serumkonsentrasjon av kortisol. Ved bruk etter markedsføring er det observert klinisk signifikante interaksjoner hos pasienter som brukte både intranasalt eller inhalert flutikasonpropionat og ritonavir. Samtidig bruk medførte systemiske bivirkninger av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre nytten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider (se pkt. 4.4 og 5.2)

Andre CYP3A4-hemmere gir ubetydelig (erytromycin) eller mindre (ketokonazol) økning i systemisk eksponering av flutikasonpropionat uten merkbar reduksjon i serumkonsentrasjon av kortisol. Kombinasjoner bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Behandling	Flutikason		Kortisol
	C _{max} (pg/ml)	AUC _{0-t} (pg*h/ml)	Ratio AUC ₂₄ (behandling/placebo)
Flutikason (200 mikrog intranasalt)	12	8	1,03 (90 % KI 0,82 – 1,29)
+ erytromycin (500 mg 2 ganger daglig)	15	55	0,98 (90 % KI 0,80 – 1,20)
+ ketokonazol (200 mg 1 gang daglig)	44	162	0,93 (90 % KI 0,75 – 1,14)
+ ritanovir (100 mg 2 ganger daglig)	318	3103	0,14 (90 % KI 0,11 – 0,18)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av flutikasonpropionat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist at flutikasonpropionat forårsaker medfødte misdannelser (se pkt. 5.3). Systemisk konsentrasjon av flutikason etter inhalasjon er imidlertid svært lav, og placenta er en rik kilde til

enzymer som kan metabolisere kortikosteroider. Klinisk signifikant eksponering hos embryo eller foster er derfor lite sannsynlig.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Flurhin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om flutikasonpropionat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Subkutan administrering av flutikasonpropionat til rotter ga målbare plasmanivåer samt forekomst av flutikasonpropionat i melken. Etter intranasal administrasjon er imidlertid ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes forventet ettersom systemisk eksponering av flutikasonpropionat er minimal hos ammende mødre.

Flutikasonpropionat kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Ingen informasjon er tilgjengelig om effekten av flutikasonpropionat på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flurhin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Synsforstyrrelser er rapportert for intranasalt flutikasonpropionat. Pasienter med tåkesyn eller andre synsforstyrrelser skal rådes til å unngå aktiviteter som kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen etter administrering er epistakse, men i dette er i de fleste tilfeller ikke alvorlig og forsvinner spontant. De alvorligste bivirkningene er anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, bronkospasmer og nasal septumperforasjon.

Svært vanlige og vanlige hendelser ble generelt fastslått ut fra data fra kliniske studier. Svært sjeldne hendelser ble generelt fastslått fra spontanrapportering etter markedsføring. Ved bestemmelse av bivirkningsfrekvens ble ikke bakgrunnsraten i placebogrupeer tatt i betraktning. Bivirkningene under er listet opp etter organklassesystem og klassifisert i henhold til følgende frekvenser:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100, < 1/10$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Ikke kjent frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, bronkospasmer, hudutslett, ødem i ansikt og tunge	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, ubehagelig smak, ubehagelig lukt		
Øyesykdommer			*Glaukom, økt intraokulært trykk, katarakt	Tåkesyn (se pkt. 4.4)

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Tørrehet i nesen, irritasjon i nesen, tørrehet i svelget, irritasjon i svelget	Nasal septumperforasjon**	Sår i nesen

* Bivirkninger etter langtidsbehandling spontant rapportert etter markedsføring.

** Klasseeffekt: rapportert etter bruk av intranasale kortikosteroider.

Systemiske effekter av visse nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt dersom foreskrevet i høye doser over lengre perioder (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Systemiske effekter av visse nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt dersom foreskrevet i høye doser over lengre perioder (se pkt. 4.4).

Veksthemming er rapportert hos barn som har fått visse nasale kortikosteroider i anbefalte doser (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekter av akutt eller kronisk overdosering med flutikasonpropionat intranasalt. Intranasal administrering av 2 mg flutikasonpropionat 2 ganger daglig i 7 dager til friske forsøkspersoner viste ingen effekt på hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksefunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Rhinologika, kortikosteroider, ATC-kode: R01A D08

Virkningsmekanisme

Flutikasonpropionat har høy antiinflammatorisk aktivitet, men systemisk aktivitet var ikke kvantifiserbar etter intranasal administrering.

Farmakodynamiske effekter

Flutikasonpropionat gir liten eller ingen hemming av hypotalamus-hypofyse-binyreaksen etter intranasal eller topikal (dermal) administrering.

Etter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/døgn) ble det ikke funnet signifikant endring i AUC for serumkortisol over 24 timer sammenlignet med placebo (forhold 1,01, 90 % KI 0,9-1,14).

Pediatrisk populasjon

I en 1 års randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie av vekst hos prepubertale barn i alderen 3 til 9 år (56 pasienter fikk intranasalt flutikasonpropionat og 52 fikk placebo), ble det ikke observert statistisk signifikant forskjell i veksthastighet hos pasienter som fikk intranasalt flutikasonpropionat (nesespray 200 mikrogram/døgn) sammenliknet med placebo. Anslått veksthastighet etter 1 års behandling var 6,2 cm/år (SE = 0,23) i placebogruppen og 5,99 cm/år (SE = 0,23) i flutikasonpropionatgruppen. Gjennomsnittlig forskjell i veksthastighet mellom behandlingene etter 1 år var 0,20 cm/år (SE = 0,28, 95 % KI = -0,35, 0,76). Det ble ikke observert tegn på klinisk relevante endringer i HPA-aksefunksjon eller benmineraltetthet etter undersøkelse av henholdsvis kortisolutskillelse i urin over 12 timer og bendensitometri (DEXA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/døgn) var steady-state maksimal plasmakonsentrasjon hos de fleste forsøkspersonene ikke kvantifiserbar ($< 0,01$ ng/ml). Høyeste observerte $C_{\max}$ var 0,017 ng/ml. Direkte absorpsjon i nesen er ubetydelig på grunn av den lave vannløseligheten, og mesteparten av dosen svelges etter hvert. Ved oral administrering er den systemiske eksponeringen < 1 % på grunn av dårlig absorpsjon samt presystemisk metabolisme. Total systemisk absorpsjon fra både nasal og oral absorpsjon av en svelget dose er derfor ubetydelig.

Distribusjon

Flutikasonpropionat har et stort distribusjonsvolum ved steady-state (ca. 318 liter). Plasmaproteinbindingen er moderat høy (91 %).

Biotransformasjon

Flutikasonpropionat fjernes raskt fra systemisk sirkulasjon, hovedsakelig ved levermetabolisme til en inaktiv karboksylsyremetabolitt via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Svelget flutikasonpropionat gjennomgår også omfattende førstepassasjemetabolisme. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere som ketokonazol og ritonavir, på grunn av fare for økt systemisk eksponering av flutikasonpropionat.

Eliminasjon

Eliminasjonshastigheten til intravenøst administrert flutikasonpropionat er lineær i doseområdet 250-1000 mikrogram og kjennetegnes ved høy plasmaclearance (1,1 liter/minutt). Maksimal plasmakonsentrasjon reduseres med ca. 98 % innen 3-4 timer, og kun lav plasmakonsentrasjon var forbundet med den terminale halveringstiden på 7,8 timer. Nyreclearance av flutikasonpropionat er ubetydelig ($< 0,2$ %) og mindre enn 5 % som karboksylsyremetabolitten. Viktigste eliminasjonsvei er utskillelse av flutikasonpropionat og metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologistudier hos dyr, inkludert studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet, har vist klasseeffekter typiske for potente kortikosteroider, bare ved doser tilstrekkelig over de som er foreslått til terapeutisk bruk. Ingen nye effekter ble identifisert ved toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Flutikasonpropionat har ikke mutagen aktivitet *in vitro* og *in vivo* og viste ingen tumorgenitet hos gnagere. Det er verken irriterende eller sensibiliserende i dyremodeller.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Glukose

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460i) og karmellosenatrium (E 466)

Fenyletylalkohol

Polysorbat 80

Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 30 måneder

Åpnet flaske: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit PP-flaske med spraypumpe av PE/PP/EVA. Pakningsstørrelser på 60, 120, 360 (3 x 120) og 150 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13143

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. februar 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

04.03.2022