

 22. april 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Flurhin, næsespray, suspension**

**0. D.SP.NR.**

31835

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flurhin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Indeholder 50 mikrogram fluticasonpropionat pr. dosis (pust).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: benzalkoniumchlorid.

Hver dosis indeholder 20 mikrogram benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Næsespray, suspension

Hvid, uigennemsigtig suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Profylakse og behandling af sæsonbetinget allergisk rhinitis og helårsrhinitis.

Flurhin er indiceret til voksne og unge 12 år og ældre og børn i alderen 4 til 12 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Flurhin er udelukkende til nasal anvendelse.

Kontakt med øjnene skal undgås.

Dosering

*Voksne og unge (12 år og ældre):*

Den anbefalede dosis er to pust i hvert næsebor én gang om dagen, helst om morgenen. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt med to pust i hvert næsebor to gange dagligt. Den maksimale daglige dosis er fire pust pr. næsebor.

*Pædiatrisk population*

*Børn i alderen 4 til 12 år*

Den anbefalede dosis er ét pust i hvert næsebor én gang om dagen, helst om morgenen. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt med ét pust i hvert næsebor to gange dagligt. Den maksimale daglige dosis er to pust pr. næsebor.

*Børn under 4 år*

Flurhin bør ikke anvendes til børn under 4 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt.

*Ældre population*

Der kan anvendes den normale dosering til voksne.

Skal anvendes regelmæssigt for at opnå optimal klinisk virkning. Patienten skal informeres om, at virkningen ikke er øjeblikkelig, idet der kan gå 3 til 4 dage efter opstart af behandlingen, før der opnås maksimal lindring.

Administration

Omrystes inden brug.

Nye flasker og flasker, der ikke er blevet brugt i nogen tid, skal klargøres inden brug ved at trykke på pumpen, indtil der dannes et fint væskestøv.

Sådan anvendes sprayen: Tuden anbringes i det ene næsebor, mens det andet næsebor lukkes. Tuden skal pege væk fra næseskillevæggen. Lægemidlet sprøjtes ind i næseboret, idet der tages en indånding, hvorefter der pustes ud gennem munden.

Pumpen skal rengøres efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der kan gå 3 til 4 dage efter opstart af behandling, før der opnås maksimal lindring.

Lokale infektioner: Infektioner i de nasale luftveje skal behandles på behørig vis, men udgør ikke en specifik kontraindikation for behandling med intranasalt fluticasonpropionat.

Selvom der i de fleste tilfælde kan opnås kontrol over sæsonbetinget allergisk rhinitis med Flurhin, kan det i visse tilfælde med abnormt høje niveauer af allergener i sommerperioden være nødvendigt med yderligere relevant behandling.

Behandling med nasale kortikosteroider i højere doser end anbefalet kan medføre klinisk signifikant binyrebarkinsufficiens. Hvis der er tegn på brug af højere doser end anbefalet, bør det overvejes at supplere med systemiske kortikosteroider i perioder med stress eller elektiv kirurgi (se dataene for intranasalt fluticasonpropionat i pkt. 5.1).

Efter markedsføringen er der rapporteret om klinisk relevante lægemiddelinteraktioner hos patienter i behandling med både fluticasonpropionat og ritonavir. Samtidig brug medførte systemiske kortikosteroidbivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebark­insufficiens. Derfor bør samtidig brug undgås, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra systemisk steroidbehandling til Flurhin, hvis der er anledning til at formode, at patientens binyrebarkfunktion er nedsat.

Der kan opstå systemiske virkninger med nasale kortikosteroider, især ved ordination af høje doser i længere perioder. Sammenlignet med orale kortikosteroidpræparater er der meget mindre risiko for sådanne virkninger, og virkningerne kan variere fra patient til patient og fra præparat til præparat. Potentielle systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarkinsufficiens og i sjældnere tilfælde katarakt, glaukom og en række psykologiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn).

Der er rapporteret om væksthæmning hos børn i behandling med visse nasale kortikosteroider i de godkendte doser (se pædiatriske oplysninger).

Synsforstyrrelser kan forekomme ved brug af systemiske og topiske kortikosteroider. Hvis patienten får symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog med henblik på en vurdering af mulige årsager, herunder katarakt, glaukom eller sjældne tilstande såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er blevet indberettet efter brug af systemiske og topiske kortikosteroider.

Flurhin indeholder benzalkoniumchlorid

Hver dosis indeholder 20 mikrogram benzalkoniumchlorid.

Langvarig anvendelse kan medføre ødem af næseslimhinden.

Pædiatrisk population

Potentielle systemiske virkninger kan omfatte væksthæmning hos unge og depression eller aggression.

Der er rapporteret om væksthæmning hos børn i behandling med nasale kortikosteroider i de godkendte doser. Det anbefales at måle højden regelmæssigt hos børn i langvarig behandling med nasale kortikosteroider (f.eks. med et stadiometer). Hvis der er mistanke om langsom vækst, bør behandlingen revurderes med henblik på, om muligt, at reducere dosen af nasale kortikosteroider til den laveste dosis, hvormed der kan fastholdes effektiv symptomkontrol. Derudover bør det overvejes at henvise patienten til en pædiatrisk specialist.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Under normale omstændigheder opnås der lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat efter intranasal administration som følge af omfattende førstepassage-metabolisme og høj systemisk clearance via cytochrom P450 3A4 i tarmen og leveren. Det er derfor usandsynligt, at fluticasonpropionat vil medføre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner.

Samtidig behandling med andre potente CYP3A4-hæmmere, herunder cobicistatholdige præparater, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig brug bør undgås, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroidbivirkninger, og i så fald skal patienten monitoreres for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

I et interaktionsstudie med intranasalt fluticasonpropionat hos raske forsøgsdeltagere medførte ritonavir (en meget potent cytochrom P450 3A4-hæmmer) 100 mg to gange dagligt en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat, hvilket resulterede i signifikant reducerede serumkoncentrationer af kortisol. Efter markedsføringen er der rapporteret om klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner hos patienter, der både fik fluticasonpropionat intranasalt eller via inhalation og ritonavir. Samtidig brug medførte systemiske kortikosteroidbivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarkinsufficiens. Derfor bør samtidig brug undgås, medmindre fordelen opvejer risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Andre CYP3A4-hæmmere medfører ubetydelige (erythromycin) og mindre (ketoconazol) stigninger i den systemiske eksponering for fluticasonpropionat uden bemærkelsesværdige fald i serumkoncentrationen af kortisol. Samtidig brug bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroidbivirkninger, og i så fald skal patienten monitoreres for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fluticason | Kortisol |
| Behandling | Cmax (pg/ml) | AUC0-t (pg\*h/ml) | Ratio AUC24(behandling/placebo |
| Fluticason(200 µg intranasalt) | 12 | 8 | 1,03(90 % KI 0,82 – 1,29) |
| + erythromycin(500 mg to gange dagligt) | 15 | 55 | 0,98(90 % KI 0,80 – 1,20) |
| + ketoconazol(200 mg én gang dagligt) | 44 | 162 | 0,93(90 % KI 0,75 – 1,14) |
| + ritonavir(100 mg to gange dagligt) | 318 | 3103 | 0,14(90 % KI 0,11 – 0,18) |

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af fluticasonpropionat til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at fluticasonpropionat forårsager medfødte misdannelser (se pkt. 5.3). Den systemiske koncentration af fluticason efter inhalation er imidlertid meget lav, og placenta er en rig kilde til enzymer, som kan metabolisere kortikosteroider. Derfor er det usandsynligt, at embryoet eller fosteret bliver eksponeret i klinisk signifikant grad.

Af forsigtighedshensyn er det bedst at undgå brug af Flurhin i graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om fluticasonpropionat/metabolitter udskilles i human mælk. Subkutan administration af fluticasonpropionat hos rotter frembragte målbare plasmaniveauer og evidens for fluticasonpropionat i mælken. Efter intranasal administration forventes der imidlertid ingen virkninger på ammede nyfødte/spædbørn, da den systemiske eksponering for fluticasonpropionat hos kvinden er ubetydelig.

Fluticasonpropionat kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige oplysninger om fluticasonpropionats virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Flurhin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der er rapporteret om synsforstyrrelser med intranasalt fluticasonpropionat. Patienter, der oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør informeres om, at de skal undgå aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning efter administration er epistaxis, som i de fleste tilfælde er ikke-alvorlig og selvbegrænsende. De mest alvorlige bivirkninger er anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasmer og perforation af næseskillevæggen.

Meget almindelige og almindelige hændelser er generelt udledt af kliniske studiedata. Meget sjældne hændelser er generelt udledt af spontane indberetninger efter markedsføringen. Ved tildelingen af hyppigheder er der ikke taget højde for baggrundsincidensen i placebogrupperne.

Bivirkningerne er angivet nedenfor efter systemorganklasse og følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig ≥1/10

Almindelig ≥1/100 til <1/10

Meget sjælden <1/10.000

Ikke kendt Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasmer, hududslæt, ødem i ansigt og tunge. |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, ubehagelig smag, ubehagelig lugt |  |  |
| Øjne |  |  | Glaukom\*, intraokulært tryk, katarakt | Sløret syn (se pkt. 4.4). |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Epistaxis | Nasal tørhed, nasal irritation, tørhed i halsen, irritation i halsen | Perforation af næseskillevæggen\*\* | Sår i næsen |

\* Bivirkninger, der er indberettet spontant efter markedsføringen efter langvarig behandling.

\*\* Klasseeffekt: Indberettet efter brug af intranasale kortikosteroider.

Systemiske virkninger kan forekomme med visse nasale kortikosteroider, især ved ordination af høje doser i længere perioder (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Systemiske virkninger kan forekomme med visse nasale kortikosteroider, især ved ordination af høje doser i længere perioder (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om væksthæmning hos børn i behandling med visse nasale kortikosteroider i de godkendte doser (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af akut eller kronisk overdosering af intranasalt fluticasonpropionat. Intranasal administration af 2 mg fluticasonpropionat to gange dagligt i syv dage hos raske frivillige havde inden indvirkning på funktionen af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 01 AD 08. Nasale præparater, kortikosteroider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Fluticasonpropionat har potent antiinflammatorisk virkning, men ingen målbar systemisk virkning ved intranasal administration.

Farmakodynamisk virkning

Fluticasonpropionat forårsager kun en smule eller slet ingen hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen efter intranasal eller topisk (dermal) administration.

Efter intranasal administration af fluticasonpropionat (200 mikrogram/dag) blev der ikke set nogen signifikant ændring i AUC over 24 timer for serumkortisol sammenlignet med placebo (ratio 1,01; 90 % CI 0,9-1,14).

Pædiatrisk population

I et 1-års randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie af væksten hos præpubertære børn i alderen 3 til 9 år (56 patienter fik intranasalt fluticasonpropionat, og 52 fik placebo), blev der ikke set nogen statistisk signifikant forskel i væksthastigheden hos de patienter, der fik intranasalt fluticasonpropionat (200 mikrogram næsespray dagligt), sammenlignet med placebo. Den estimerede væksthastighed over et år med behandling var 6,20 cm/år (SE = 0,23) i placebogruppen og 5,99 cm/år (SE = 0,23) i fluticasonpropionatgruppen; den gennemsnitlige forskel i væksthastigheden mellem behandlingerne efter et år var 0,20 cm/år (SE = 0,28, 95 % CI = -0,35; 0,76). Der blev ikke set tegn på klinisk relevante forandringer i HPA-aksefunktionen eller knoglemineraltætheden vurderet ud fra hhv. kortisoludskillelse i urin over 12 timer og DXA-scanning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intranasal administration af fluticasonpropionat (200 mikrogram/dag) var de maksimale plasmakoncentrationer ved steady state ikke kvantificerbare hos de fleste forsøgsdeltagere (< 0,01 ng/ml). Den højeste observerede Cmax var 0,017 ng/ml. Direkte absorption i næsen er ubetydelig på grund af den lave vandopløselighed, så størstedelen af dosen i sidste ende bliver slugt. Ved oral administration er den systemiske eksponering < 1 % på grund af ringe absorption og præsystemisk metabolisme. Den totale systemiske absorption som følge af både nasal absorption og oral absorption af den slugte dosis er derfor ubetydelig.

Fordeling

Fluticasonpropionat har et stort fordelingsvolumen ved steady state (cirka 318 l). Plasmaproteinbindingsgraden er moderat høj (91 %).

Biotransformation

Fluticasonpropionat elimineres hurtigt fra det systemiske kredsløb, primært via hepatisk metabolisme til en inaktiv carboxylsyremetabolit via cytochrom P450-enzymet CYP3A4. Slugt fluticasonpropionat gennemgår også omfattende førstepassage-metabolisme. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og ritonavir, da der er risiko for øget systemisk eksponering for fluticasonpropionat.

Elimination

Eliminationshastigheden for intravenøst administreret fluticasonpropionat er lineær i dosisområdet 250-1.000 mikrogram og er kendetegnet ved en høj plasmaclearance (CL = 1,1 l/min). Den maksimale plasmakoncentration falder med cirka 98 % inden for 3-4 timer, og den terminale halveringstid på 7,8 timer var kun forbundet med lave plasmakoncentrationer. Den renale clearance af fluticasonpropionat er ubetydelig (< 0,2 %) og mindre end 5 % som carboxylsyremetabolitten.

Eliminationen foregår primært via udskillelse af fluticasonpropionat og dets metabolitter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Toksikologistudier hos dyr, herunder reproduktions- og udviklingstoksikologiske studier, har vist klasseeffekter, der er typiske for et potent kortikosteroid, men kun ved doser, der var meget højere end de anbefalede doser til terapeutisk brug. Der blev ikke identificeret nogen nye virkninger i studier af toksiciteten efter gentagne doser.

Fluticasonpropionat har ingen mutagen virkning *in vitro* og *in vivo* og udviste ikke tumorigent potentiale hos gnavere. Det er både ikke-irriterende og ikke-sensibiliserende i dyremodeller.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Glucose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i) og carmellosenatrium (E466)

Phenylethylalkohol

Polysorbat 80

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet flaske: 30 måneder

Åbnet flaske: 3 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares stående.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid flaske af PP med spraypumpe af PE/PP/EVA.

Pakningsstørrelser: 60, 120, 360 (3 × 120) og 150 pust.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

63579

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-