

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otrason 50 mikrogram/dose nesenspray, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vandig suspensjon av flutikasonpropionat 0,5 mg (500 mikrogram)/ml.

Hver aktivering frigir 100 mg suspensjon, som inneholder 50 mikrogram flutikasonpropionat som avgitt dose.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg benzalkoniumklorid i hver sprayløsning. Dette tilsvarer 0,2 mg benzalkoniumklorid i hver 1 ml løsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Nesenspray, suspensjon.

Hvit, ugjennomsiktig, vandig suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Otrason er indisert til voksne fra 18 år og eldre.

Dette legemidlet brukes for symptomatisk behandling av allergisk rhinitt som skyldes pollen (høysnue) eller andre luftbårne allergener (som støvmidd, muggsporer eller dyreflass).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne fra 18 år og eldre:

Anbefalt dose er to doser i hvert nesebor én gang daglig (200 mikrogram flutikasonpropionat), fortrinnsvis om morgenen. Ved alvorlige symptomer kan det være nødvendig med to doser i hvert nesebor to ganger daglig, men kun til kortvarig bruk. Straks symptomene er under kontroll, kan man bruke en vedlikeholdsdose på én dose per nesebor én gang daglig. Dersom symptomene kommer tilbake, kan dosen økes. Den minste dosen som gir effektiv kontroll av symptomene bør brukes.

Maksimal daglig dose skal ikke overskride fire doser i hvert nesebor.

Noen pasienter får ikke fullt utbytte av behandlingen de første dagene, og for å hindre at symptomer oppstår kan det derfor være nødvendig å starte behandlingen av pasienter som har sesongallergisk rhinitt i anamnesen, noen dager før forventet start av pollensesongen. For fullt terapeutisk utbytte anbefales regelmessig bruk. Behandlingen skal ikke overskride den tidsperioden personen blir eksponert for allergener.

Hos noen er det nødvendig med 3-4 dagers kontinuerlig behandling for å få maksimalt utbytte.

Eldre: Den vanlige dosen for voksne kan brukes.

Pediatrisk populasjon

På grunn av manglende erfaring bør nesesprøyen ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Kun til nasal bruk. Skal ikke brukes i øynene eller munnen.

Ristes forsiktig før bruk.

Før en flaske brukes første gang, eller dersom flasken ikke har vært brukt på en stund, må flasken klargjøres ved at det pumpes til det dannes en fin dusj.

Når sprøyen skal brukes, plasseres dysen i det ene neseboret mens det andre lukkes. Pass på at dysen ikke er rettet mot neseveggen. Spray inn i neseboret under innpust, og pust så ut gjennom munnen.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandlingen bør stanses eller lege oppsøkes dersom bedring ikke inntreffer i løpet av 7 dager.

Lege bør også rådspørres dersom symptomene er lindret, men ikke tilstrekkelig kontrollert.

Dette legemidlet bør ikke brukes kontinuerlig i mer enn 3 måneder uten at lege er konsultert.

Før dette legemidlet brukes, bør lege rådspørres i tilfeller med:

- samtidig bruk av andre kortikosteroid-preparater, som tabletter, kremer, salver, astmamedisiner, lignende nesesprayer eller øye-/nesedråper.
- infeksjon i nesepassasjen eller bihulene.
- nylig skade eller kirurgi på nesen, eller problemer med sår i nesen.

Behandling med høyere doser enn anbefalte doser med nasale kortikosteroider, kan føre til klinisk signifikant binyresuppresjon. Hvis det brukes høyere doser enn anbefalt, bør tillegg av systemiske kortikosteroider vurderes i perioder med påkjenninger eller ved planlagt kirurgi.

Signifikante interaksjoner mellom flutikasonpropionat og potente hemmere av cytokrom P450 3A4-system, f.eks. ketokonazol og proteasehemmere, som ritonavir, kan forekomme. Det kan føre til økt systemisk eksponering for flutikasonpropionat (se pkt. 4.5).

Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt når høye doser er forskrevet over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse bivirkningene forekommer ved bruk av nesespray enn ved bruk av orale kortikosteroider, og de kan variere fra pasient til pasient og mellom ulike kortikosteroid-preparater. Potensielle systemiske effekter kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og sjeldnere redusert bentetthet, effekter på glukosemetabolismen og en rekke psykologiske og adferdsrelaterte effekter som psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn).

Synsforstyrrelser kan rapporteres med systemisk og topikal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient opplever 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 kororietinetin (CSCR) som har vært rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Benzalkoniumklorid kan forårsake irritasjon og hevelser på innsiden av nesen, spesielt ved langvarig bruk. (se pkt. 5.3).

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 omfattende førstepassasje-metabolisme 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 CYP3A-hemmere, inkludert kobicistatholdige preparater, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås dersom fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, i så fall bør pasientene overvåkes for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

En interaksjonsstudie med intranasal flutikasonpropionat til friske frivillige, har vist at 100 mg ritonavir (en høypotent hemmer av cytokrom P450 3A4) 2 ganger daglig økte plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat flere hundre ganger, noe som gir sterkt redusert serumkonsentrasjon av kortisol. Det er rapportert tilfeller av Cushings syndrom og binyresuppresjon. Kombinasjonen bør unngås, såfremt ikke nytten oppveier den økte risikoen for systemiske glukokortikoid-effekter.

Andre hemmere av cytokrom P450 3A4 gir en ubetydelig (erytromycin) eller svak (ketokonazol) økning av den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat, uten merkbar reduksjon i serumkonsentrasjonen av kortisol. Forsiktighet tilrådes ved samtidig administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, spesielt ved langvarig bruk og med potente hemmere, siden det er risiko for økt systemisk eksponering for flutikasonpropionat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes utilstrekkelige data for sikkerheten av flutikasonpropionat under graviditet hos mennesker. Administrering av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake unormal fosterutvikling, blant annet ganespalte og intra-uterin veksthemming. Det kan derfor være en meget svak risiko for slike effekter hos menneskefoster. Det gjøres imidlertid oppmerksom på at fosteravvik hos dyr forekommer etter relativt høy systemisk eksponering. Direkte intranasal administrering sikrer minimal systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Som med andre legemidler skal man veie mulig nytte opp mot mulig risiko ved bruk av dette legemidlet under graviditet hos mennesker. Ved graviditet skal man derfor søke medisinske råd før dette legemidlet brukes.

Amming

Utskillelsen av flutikasonpropionat i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt. Subkutan administrering av flutikasonpropionat til diegivende forsøksrotter medførte målbare plasmanivåer og evidens for flutikasonpropionat i melken. Etter intranasal administrering til primater ble det imidlertid ikke påvist legemiddel i plasma, og det er derfor usannsynlig at legemidlet skal kunne påvises i morsmelk.

Når dette legemidlet blir brukt av ammende mødre, må de terapeutiske fordelene oppveies mot de potensielle risikoene for mor og baby. Ved amming bør man derfor søke medisinske råd før legemidlet brukes.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av flutikason på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen etter administrering er epistakse, men den er i de fleste tilfeller selvbegrensende og ikke alvorlig. De alvorligste bivirkningene er anafylakse/anafylaktiske reaksjoner, bronkospasme og perforasjon i neseveggen.

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter organklasse og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte rapporter. Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger er generelt fastslått ut ifra data fra kliniske studier. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er generelt fastslått fra spontane rapporter. Ved bestemmelse av bivirkningsfrekvenser ble bakgrunnsratene for placebogrupeer ikke tatt i betraktning.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner, anafylakse/anafylaktiske reaksjoner, bronkospasme, utslett, ødem i ansiktet eller tungen	Svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, ubehagelig smak, ubehagelig lukt	Vanlige
Øyesykdommer	Glaukom, forhøyet intraokulært trykk, katarakt	Svært sjeldne
	Tåkesyn	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Svært vanlige
	Nesetørrehet, neseirritasjon, tørrehet i svelget, irritasjon i svelget	Vanlige
	Perforasjon i neseveggen	Svært sjeldne
	Nesesår	Ikke kjent

Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt når høye doser er forskrevet over lengre perioder.

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

Administrering av høyere doser enn anbefalte doser over en lengre periode, kan føre til forbigående binyresuppresjon.

Det finnes ingen tilgjengelige data på effektene av akutt eller kronisk overdose med dette legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Rhinologika og andre preparater til lokal bruk i nesen, kortikosteroider, ATC-kode: R01A D08

Virkningsmekanisme

Flutikasonpropionat er et glukokortikoid som har potent antiinflammatorisk virkning via glukokortikoid-reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Etter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag) var det ingen signifikant endring i 24 timers AUC for serumkortisol sammenlignet med placebo (forhold 1,01, 90 % KI 0,9-1,14).

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført flere randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, kliniske studier for å undersøke bruken av flutikasonpropionat nesespray (200 mikrogram én gang daglig) hos voksne pasienter med SAR eller PAR, og i to studier undersøkte man trykk og ubehag i bihuler forbundet med nesetetthet forårsaket av AR hos pasienter ≥ 12 år. Sammenlignet med placebo ga flutikasonpropionat nesespray signifikant lindring av nesesyntomer (inkludert rhinoré, nesetetthet, nysing og nesekløe) og øyesyntomer (øyekløe, tåreflod og rødhet) ($p < 0,05$). Effekt ble opprettholdt over hele doseringsintervallet på 24 timer. Score for smerte og trykk i bihuler ble signifikant redusert i forhold til placebo i løpet av andre behandlingsuke i begge studier og i løpet av første behandlingsuke i én av studiene ($p < 0,05$).

En post-hoc-analyse av 22 kliniske studier med flutikasonpropionat nesespray viste at terapeutisk effekt inntreffer i løpet av 12 timer, hos noen pasienter allerede etter 2 til 4 timer, etter første administrering av flutikasonpropionat nesespray.

Forebygging av SAR-syntomer er undersøkt i to studier med flutikasonpropionat nesespray (200 mikrogram én gang daglig) hos pasienter ≥ 12 år. Flutikasonpropionat nesespray ble sammenlignet med dinatriumkromoglikat 2 % vandig nesespray (studie 1) eller med kombinasjonen

flutikasonpropionat nesenspray og oral cetirizin (10 mg daglig) (studie 2). Begge studiene var dobbelblinde og med parallelle grupper. Pasienter som var behandlet med flutikasonpropionat hadde signifikant flere symptomfrie dager (dvs. uten nysing, rhinoré, tetthet og kløe) sammenlignet med behandling med dinatriumkromoglikat ($p < 0,01$). Det var ingen forskjell på lindring av øyesymptomer mellom de to behandlingsgruppene. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell mellom flutikasonpropionat nesenspray pluss oral cetirizin kontra flutikasonpropionat nesenspray alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intranasal dosering av flutikasonpropionat (200 mikrogram/dag) var steady-state maksimal plasmakonsentrasjon ikke målbar hos de fleste personene ($< 0,01$ ng/ml). Høyeste observerte C_{max} var 0,017 ng/ml. Direkte absorpsjon i nesene er ubetydelig på grunn av den lave vannløseligheten, og mesteparten av dosen svelges. Ved oral administrering er den systemiske eksponeringen < 1 % på grunn av lav absorpsjon og pre-systemisk metabolisme. Den totale systemiske absorpsjonen fra nasal og oral absorpsjon (ved svelging av dosen) er derfor ubetydelig.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Flutikasonpropionat elimineres raskt fra systemisk sirkulasjon, hovedsakelig ved levermetabolisering av cytokrom P450-enzymet CYP3A4 til en inaktiv karboksylsyremetabolitt. Flutikasonpropionat som er svelget gjennomgår også omfattende førstepassasje-metabolisering. Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering med potente CYP3A4-hemmere som ketokonazol og ritonavir, siden det er risiko for økt systemisk eksponering for flutikasonpropionat.

Eliminasjon

Eliminasjonshastigheten til intravenøst administrert flutikasonpropionat er lineær over doseområdet på 250-1000 mikrogram og er karakterisert ved høy plasmaclearance ($CL=1,1$ liter/min). Den maksimale plasmakonsentrasjonen synker med ca. 98 % i løpet av 3-4 timer, og bare lave plasmakonsentrasjoner var forbundet med den terminale halveringstiden på 7,8 timer. Clearance av flutikasonpropionat via nyrene er ubetydelig ($< 0,2$ %), og mindre enn 5 % utskilles som karboksylsyremetabolitten.

Den viktigste eliminasjonsmekanismen er utskilling av flutikasonpropionat og metabolitter via gallen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske dyrestudier, deriblant toksikologiske reproduksjons- og utviklingsstudier, har vist klasseeffekter som er typiske for et potent kortikosteroid, men kun ved mye høyere doser enn det som er anbefalt for terapeutisk bruk. Ingen nye effekter ble oppdaget under toksisitetstester med gjentatt dosering. Flutikasonpropionat har ikke mutagen virkning *in vitro* og *in vivo* og viste ikke tumorigent potensial hos gnagere. Det er verken irriterende eller sensitiviserende i dyremodeller.

Tilgjengelige ikke-kliniske data på dyr indikerer at ved doser som overskrider den kliniske terapeutiske dosen, kan gjentatt intranasal administrering av benzalkoniumklorid indusere metaplasia av plateepitelceller, redusere antall cilier og begerceller og redusere slimsekresjonen, hovedsakelig i områder av neseslimhinnen hvor konsentrasjonen av den topisk appliserte substansen er høyest. Dessuten indikerer samlede kliniske data at kortvarig inhalasjon av benzalkoniumklorid kan indusere

bronkokonstriksjon hos astmatikere og paradoksal bronkokonstriksjon ved gjentatt bruk hos pasienter med alvorlig astma. Bivirkninger på nesens cilier og slimhinne er imidlertid ikke vist i rapporterte kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glukose, vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Karmellosenatrium
Fenyletylalkohol
Benzalkoniumklorid
Polysorbat 80
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

60 doser: 2 år
120 doser: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske utstyrt med doseringspumpe laget av plast, gummi og metallkomponenter, neseapplikator av polypropylen og beskyttelseshette av polypropylen.

Hver flaske avgir 60 oppmålte doser, og det totale innholdet er minst 7,0 g, eller 120 doser og det totale innholdet er minst 14,0 g.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Haleon Denmark ApS
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10044

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 21. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2023