

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Otrason 50 míkrog/skammt nefúði, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Otrason nefúði inniheldur virka efnið flúttikasónprópíónat 50 míkrog/skammt.

Hjálprefni með þekkta verkun

Inniheldur 20 míkrog af bensalkónklóríði í hverjum skammti (einn úðaskammtur).

Sjá lista yfir öll hjálprefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Nefúði, dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Otrason nefúði er staðbundin sterameðferð og er ætlaður til varnandi meðferðar á heymæði og langvinnum ofnæmisbólgu í nefi hjá fullorðnum og börnum eldri en 4 ára og við sepum í nefi hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir og börn eldri en 12 ára

100 míkrog (2 úðaskammtar) í hvora nös einu sinni á dag, helst að morgni. Í sumum tilfellum getur verið nauðsynlegt að úða tveimur skömmtum í hvora nös tvisvar á dag. Hámarksskammtur á ekki að fara yfir 4 skammta í hvora nös á dag.

Börn 4-11 ára

50 míkrog (1 úðaskammtur) í hvora nös einu sinni á dag, helst að morgni. Í sumum tilfellum getur verið nauðsynlegt að úða einum skammti í hvora nös tvisvar á dag. Hámarksskammtur skal ekki að fara yfir 2 skammta í hvora nös á dag.

Börn yngri en 4 ára

Otrason skal ekki nota hjá börnum yngri en 4 ára þar sem engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um öryggi, verkun og skammta hjá börnum yngri en 4 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum eða hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Otrason nefúði er eingöngu ætlaður til inngjafar í nef. Hristist fyrir notkun.

Til að ná hámarksárangri við meðferð er regluleg notkun Otrason nefúða nauðsynleg. Útskýra skal fyrir sjúklingnum að verkunin verður ekki strax og að vanalega næst full verkun fyrst eftir 3-4 daga meðferð.

Forðast skal að nefúðinn berist í augu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hafa skal samband við lækinn ef einkenni hafa lagast en ásættanleg stjórn þeirra hefur ekki náðst eftir meðferð í 7 daga.

Staðbundin sýking: Sýkingar í nefi ætti að meðhöndla á viðeigandi hátt en þær hindra ekki meðferð með Otrason nefúða.

Aðgát skal viðhöfð þegar sjúklingar eru teknir af meðferð með sterylum til inntöku og settir á Otrason nefúða, sérstaklega ef ástæða er til að gera ráð fyrir að starfsemi nýrnahetta sé skert.

Barksterar í nef geta valdið altækum aukaverkunum, sérstaklega ef stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Mun minni líkur eru á að þessi áhrif komi fram en við notkun barkstera til inntöku og geta þessi áhrif verið breytileg á milli einstakra sjúklinga og mismunandi barkstera. Hugsanleg altæk áhrif geta verið Cushing-heilkenni, einkenni sem líkjast Cushing-heilkenni, bæling á nýrnahettum, vaxtarskerðing hjá börnum og unglungum og enn sjaldnar ýmis sálræn áhrif og áhrif á hegðun þ.m.t. skynhreyfiofyrirni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásarhneigð (einkum hjá börnum).

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum sem fengið hafa meðferð með barksterum í nef í ráðlögðum skömmtum. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með hæð barna sem fá langvarandi meðferð. Ef hægir á vexti skal meðferðin endurskoðuð með það að markmiði að minnka skammtinn, ef mögulegt er, í minnsta skammtinn sem veitir fullnægjandi stjórn á einkennum. Að auki skal íhuga að vísa sjúklingnum til barnalæknis.

Meðferð með stærri skömmtum en ráðlagðir eru getur valdið klínískt marktækri bælingu á nýrnahettum. Ef vísbendingar eru um að notaðir séu stærri skammtar en ráðlagðir eru skal íhuga viðbótargjöf barkstera með altæka verkun, á álagstímum eða við fyrirhugaðar skurðaðgerðir.

Fullum ávinningi af meðferð með Otrason nefúða er oft ekki náð fyrr en lyfið hefur verið notað í nokkra daga.

Þó að staðbundin meðferð með flúttikasónprópíónati geti í flestum tilfellum haldið árstíðarbundnum ofnæmisbólgu í skefjum, getur viðbótarmeðferð verið nauðsynleg ef um er að ræða mjög mikið af árstíðabundnu áreiti mótefnavaka.

Rítónavír getur aukið plasmabéttni flúttikasónprópíónats mikið. Því skal forðast samhliðanotkun nema að ávinningur sjúklings vegi þyngra en hættan á hugsanlegum aukaverkunum af altækum barksterum. Einnig er aukin hættan á altækum aukaverkunum við samhliðanotkun flúttikasónprópíónats og annarra öflugra CYP3A-hemla (sjá kafla 4.5).

Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Inniheldur bensalkónklóríð, sem getur valdið ertingu og bólgu í nefi, sérstaklega ef notkun stendur yfir í langan tíma.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Undir eðlilegum kringumstæðum fæst mjög lág þéttni flúttikasónprópiónats í blóðvökva eftir inngjöf um nef, vegna verulegs umbrots við fyrstu umferð um lifur og mikillar úthreinsunar fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 í meltingarvegi og lifur. Því er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir við flúttikasónprópiónat komi fram.

Rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum hefur leitt í ljós að rítónavír (mjög öflugur cýtókróm P450 3A4-hemill) getur aukið verulega þéttni flúttikasónprópiónats í blóðvökva, sem veldur verulegri lækkun á þéttni kortisóls í sermi. Eftir að lyfið kom á markað hafa borist tilkynningar um klínískt mikilvægar milliverkanir hjá sjúklingum sem fá flúttikasónprópiónat í nef eða til innöndunar, sem leitt hafa til altækra áhrifa barkstera, meðal annars Cushings-heilkennis og bælingar í nýrnaheittum. Því ætti að forðast samhliða notkun flúttikasónprópiónats og rítónavírs, nema væntanlegur ávinningur sjúklingsins vegi þyngra en hættan á altækum aukaverkunum barkstera.

Rannsóknir hafa leitt í ljós að aðrir cýtókróm 3A4-hemlar valda lítilli sem engri (erýtrómýcin) og minniháttar (ketókónazól) aukningu á altækum aukaverkunum án þess að lækkun á þéttni kortisóls í sermi komi fram. Engu að síður skal aðgát viðhöfð við samhliða notkun öflugra cýtókróm P450 3A4-hemla, sérstaklega við langtímanotkun öflugra hemla, þar sem hætta getur verið á aukningu á aðgengi flúttikasónprópiónats.

Búast má við að samhliðanotkun með CYP3A-hemlum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda cobicistat, auki hættu á altækum aukaverkunum. Forðist samhliðanotkun nema ávinningur sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum af völdum barkstera en þá skal fylgjast náið með því hvort sjúklingar verði fyrir altækum barksteraáhrifum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Við notkun Otrason á meðgöngu og við brjóstagjöf skal meta ávinning og hugsanlega áhættu við meðferð með Otrason og aðra meðferð.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun á meðgöngu hjá konum. Í æxlunarrannsóknum sem framkvæmdar voru á dýrum hafa dæmigerð áhrif öflugra barkstera einungis komið fram við mjög háa þéttni. Bein inngjöf í nef tryggir lágmarks frásög. Leita skal ráða hjá læknum áður en lyfið er notað á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um útskilnað flúttikasónprópiónat í brjóstamjólk. Við gjöf undir húð hjá mjólkandi rottum, greindist flúttikasónprópiónat í mjólkinni. Hins vegar er þéttnin í plasma sjúklinga sem nota lyfið í nef í ráðlögðum skömmtum mjög lág. Leita skal ráða hjá læknum áður en lyfið er notað við brjóstagjöf.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi hjá mönnum. Rannsóknir á áhrifum Otrason á frjósemi hjá dýrum sýna engin áhrif hjá karl- eða kvendýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Otrason hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru blóðnasir ($\geq 1/10$), þar á eftir höfuðverkur, ógeðfellt bragð og lykt, þurrkur og erting í nefi, þurrkur og erting í hálsi ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Aukaverkanir sem eru taldar upp hér á eftir hafa verið flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög

sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Upplýsingar um mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir eru almennt fengnar úr klínískum rannsóknum. Mjög sjaldgæfar aukaverkanir og aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir byggja almennt á aukaverkanatilkynningum. Við ákvörðun á tíðni aukaverkana var ekki tekið tillit til grunntíðni hjá lyfleysuhópum, þar sem sú tíðni var almennt sambærileg við tíðnina hjá hópnum í virkri meðferð.

Í töflunni eru aukaverkanir taldar upp eftir alvarleika innan hvers tíðnihóps, þær alvarlegustu fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð, berkjukrampar, útbrot, bjúgur (andlit eða munnur)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
Taugakerfi	Höfuðverkur, ógeðfellt bragð, ógeðfelld lykt	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Mjög algengar ($\geq 1/10$)
	Þurrkur og erting í nefi og hálsi	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Myndun gats á skilrúmið milli nasanna *	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
	Sár í nefi	Tíðni ekki þekkt
Augu	Gláka, hækkaður augnþrýstingur, drer	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
	Þokusýn	Tíðni ekki þekkt (sjá kafla 4.4)

* Greint frá myndun gats á skilrúmið milli nasanna eftir notkun barkstera í nef.

Barksterar í nef geta valdið altækum aukaverkunum, sérstaklega ef stórir skammtar eru notaðir í langan tíma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um tilvik ofskömmunar.

Inngjöf 2 mg af flútikasónprópíónati í nef heilbrigðra sjálfboðaliða, tvisvar á dag í sjö daga, hafði engin áhrif á starfsemi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxuls. Langtímanotkun stærri skammta en mælt er með getur leitt til tímabundinnar bælingar á nýrnahettustarfsemi.

Hjá þessu sjúklingum skal minnka skammta í þrepum og halda áfram meðferð með Otrason í skömmum sem nægja til þess að hafa stjórn á einkennum. Nýrnahettustarfsemin mun batna á nokkrum dögum og hægt er að fylgjast með henni með því að mæla kortisólgildi í plasma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við nefstíflu og önnur lyf til staðverkunar, ATC-flokkur: R 01 A D 08

Verkunarháttur

Flúttikasónprópiónat gefið í nef hefur öflug bólgueyðandi áhrif. Það veldur lítilli eða engri bælingu á undirstúku-heiladinguls-nýrnaheytu-öxlinum við inngjöf í nef eða eftir staðbundna gjöf og raunveruleg bæling á undirstúku-heiladinguls-nýrnaheytu-öxlinum kemur fyrst fram við mjög stóra skammta til inntöku (40 mg á sólarhring eða stærri).

Plasmabéttni eftir inngjöf í nef í skömmtum allt að 1 mg er lág og er við mörk sem hægt er að greina (0,05 nanóg/ml). Flúttikasónprópiónat hefur (eins og aðrir sykursterar) bólgueyðandi og ónæmisbælandi áhrif.

Í slembaðri, tvíblindri, lyfleysuviðmiðaðri vaxtarannsókn, sem stóð yfir 1 ár, á samhliða hópum barna á aldrinum 3 til 9 ára sem ekki voru komin á kynþroskaskeið (56 sjúklingar sem fengu flúttikasónprópiónat í nef og 52 sjúklingar sem fengu lyfleysu), sást enginn tölfraðilega marktækur munur á vaxtarhraða hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónprópiónat í nef (200 míkróg á dag af nefúða) borið saman við lyfleysuhópinn. Áætlaður vaxtarhraði yfir eitt ár í meðferð var 6,20 cm/ár (staðalskekka = 0,23) hjá lyfleysuhópnum og 5,99 cm/ár (staðalskekka = 0,23) hjá hópnum sem fékk flúttikasónprópiónat. Meðalmunur milli vaxtarhraða eftir eitt ár var 0,20 cm/ár (staðalskekka = 0,28, 95% öryggismörk = 0,35 ; 0,76). Engar vísbendingar sáust um klínískt mikilvægar breytingar á virkni undirstúku- heiladingul-nýrnaheytu-öxuls samkvæmt 12 tíma útskilnaði kortisóls í þvagi, eða beinþéttni samkvæmt röntgenrannsóknum (dual-energy x-ray absorptiometry).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inngjöf flúttikasónprópiónats í nef (200 míkróg/dag) voru hámarksþéttigildi við stöðuga þéttni ógreinanleg hjá flestum einstaklingum (<0,01 ng/ml). Hæsta C_{max} sem greindist var 0,017 ng/ml. Beint frásög í nefi er hverfandi vegna lítills vatnsleysanleika og meginhluta skammtsins er því kyngt að lokum. Við inntöku er altæk útsetning < 1% vegna lítills frásogs og verulegs umbrots við fyrstu umferð um lifur. Heildaraðgengi vegna frásogs í nefi og frásogs þess hluta sem er kyngt er því hverfandi.

Dreifing

Flúttikasónprópiónat hefur mikið dreifingarrúmmál við stöðuga þéttni (u.þ.b. 318 l). Próteinbinding í blóðvökva er talsverð (91%).

Umbrot:

Flúttikasónprópiónat er hreinsað hratt úr blóðrásinni, aðallega með umbroti í lifur í óvirka karboxýlsýruafleiðu, fyrir tilstilli cytókróm P450-ensímsins CYP3A4. Flúttikasónprópiónat, sem kyngt hefur verið, verður einnig fyrir umtalsverðum áhrifum við fyrstu umferð um lifur. Aðgát skal viðhöfð við samtímis gjöf öflugra CYP3A4-hemla svo sem ketókonazóls og rítónavírs þar sem hætta er á auknu aðgengi flúttikasónprópiónats.

Brotthvarf

Brotthvarfshraði flúttikasónprópiónats sem gefið er í bláæð er línulegur á skammtasviðinu 250-1.000 míkróg og einkennist af mikilli blóðvökvaúthreinsun ($CL=1,1$ l/mín.). Hæstu þéttigildin í blóðvökva lækka um u.þ.b. 98% innan 3-4 klst. og aðeins lág þéttni stendur á bak við 7,8 klst. lokahelmingunartíma. Nýrnaúthreinsun flúttikasónprópiónats er hverfandi (<0,2%) og minni en 5% sem karboxýlsýruumbrotsefnið. Brotthvarf flúttikasónprópiónats og umbrotsefna verður aðallega með útskilnaði í gall.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar tilraunir, rannsóknir á æxlun og vanskapandi áhrifum hafa einungis leitt í ljós áhrif sem eru dæmigerð fyrir kröftuga barkstera í skömmtum umfram þá sem ráðlagðir eru til lækninga. Flúttikasónprópiónat veldur ekki stökkbreytingum *in vitro* eða *in vivo* og ekkert bendir til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá nagdýrum. Það veldur hvorki ertingu né næmingu í dýratilraunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hreinsað vatn, glúkósi (vatnsfrír), örkristallaður sellulósi, karmellósanatríum, fenýletýlalkóhól, bensalkónklóríð, pólýsorbat 80, þynnt saltsýra (til að stilla pH).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Glas með 60 skömmtum: 2 ár

Glas með 120 skömmtum: 3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Brúnt glerglas með úðaskammtara, nefstaut og loki.

Pakkning inniheldur 1 glas með 60 skömmtum.

Pakkning inniheldur 1 glas með 120 skömmtum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Haleon Denmark ApS

Delta Park 37

2665 Vallensbæk Strand

Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

MTnr 890173 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1992.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. júní 2023.