

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azelastin/Flutikason Teva 125 mikrogram + 50 mikrogram/sprayning nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter suspension innehåller 1 000 mikrogram azelastinhydroklorid och 365 mikrogram flutikasonpropionat.

1 sprayning (0,14 g) ger 137 mikrogram azelastinhydroklorid (motsvarande 125 mikrogram azelastin) och 50 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämnen med känd effekt

1 sprayning (0,14 g) ger 0,014 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

Vit, homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lindring av symtom vid måttlig till svår säsongsbunden och perenn allergisk rinit, om monoterapi med antingen intranasalt antihistamin eller glukokortikoid inte anses tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Regelbunden användning är viktig för att uppnå full terapeutisk effekt.

Kontakt med ögonen bör undvikas.

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

En sprayning i varje näsborre två gånger dagligen (morgon och kväll).

Barn under 12 år

Azelastin/Flutikason Teva rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för denna åldersgrupp.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Data saknas för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Behandlingens längd

Azelastin/Flutikason Teva kan användas för långvarig användning.

Behandlingens längd bör överensstämma med perioden av allergenexponering.

Administreringssätt

Azelastin/Flutikason Teva är endast avsedd för nasal användning.

Instruktion för användning

Förberedelse av sprayen:

Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder före användning genom att vända den upp och ned några gånger. Ta därefter bort skyddslocket. Innan Azelastin/Flutikason Teva används första gången skall den aktiveras genom att pumpen trycks ned och släpps sex gånger.

Om det har gått mer än sju dagar sedan Azelastin/Flutikason Teva användes, skall den återaktiveras. Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder genom att vända den upp och ned några gånger, ta bort skyddslocket och tryck ner och släpp pumpen en gång.

Användning av sprayen:

Snyt näsan och spraya en gång i vardera näsborre samtidigt som huvudet hålls lätt nedåtböjt (se figur). Torka av sprayspetsen efter användning och sätt tillbaka skyddslocket.



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlats med flutikasonpropionat och ritonavir, vilka resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression. Samtidig användning bör därför undvikas, såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden (se avsnitt 4.5).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppkommer vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider administreras peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom och i mer sällsynta fall en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Azelastin/Flutikason Teva genomgår omfattande förstapassagemetabolism. Den systemiska exponeringen av intranasalt flutikasonpropionat hos patienter med grav leversjukdom är således sannolikt högre. Detta kan leda till en högre frekvens av systembiverkningar.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

Behandling med nasala kortikosteroider i doser som överstiger rekommenderade doser, kan leda till kliniskt signifikant binjurebarksuppression. Om det finns belägg för att högre doser än de

rekommenderade har använts, bör tillägg av perorala kortikosteroider övervägas under perioder av stress eller vid planerad kirurgi.

I allmänhet ska dosen intranasalt flutikasonpreparat minskas till den lägsta dosen vid vilken effektiv symtomkontroll av rinit bibehålls. Högre doser än den rekommenderade (se avsnitt 4.2) har inte testats för Azelastin/Flutikason Teva. I likhet med alla intranasala kortikosteroider ska den totala bördan av systemiska kortikosteroider beaktas när andra typer av kortikosteroider ordineras samtidigt.

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn, och även ungdomar, som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten hämmas bör behandlingen omprövas för att om möjligt minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Noggrann kontroll krävs hos patienter med en synförändring eller en anamnes på ökat okulärt tryck, glaukom och/eller katarakt.

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från behandling med systemiskt verkande kortikosteroider till Azelastin/Flutikason Teva, särskilt om det kan antas att binjurebarkfunktionen är störd.

Hos patienter som har tuberkulos, någon form av obehandlad infektion, eller som nyligen har genomgått en kirurgisk operation av näsan eller munnen eller som har skadat näsan eller munnen, bör de eventuella fördelarna av behandlingen med Azelastin/Flutikason Teva vägas mot de eventuella riskerna.

Infektioner i näsans luftvägar ska behandlas med antibakteriella medel eller medel mot svamp, men de utgör ingen specifik kontraindikation för behandling med Azelastin/Flutikason Teva.

Azelastin/Flutikason Teva innehåller bensalkoniumklorid. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer efter intranasalt administrerat flutikasonpropionat på grund av höggradig förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel) ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat och ritonavir, vilket resulterat i systemiska kortikosteroida effekter. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Studier har visat att andra cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel kan öka systemisk exponering försumbart (erytromycin) eller i liten utsträckning (ketokonazol) av flutikasonpropionat utan någon nämnvärd sänkning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet bör ändå iaktas vid samtidig administrering av potenta cytokrom P450 3A4-hämmare (t ex ketokonazol) eftersom det finns risk för ökad systemisk exponering av flutikasonpropionat.

Azelastinhydroklorid

Inga interaktionsstudier med azelastinhydroklorid nässpray har utförts. Interaktionsstudier med höga orala doser har utförts. Dessa är emellertid inte relevanta för azelastin nässpray eftersom rekommenderade nasala doser leder till en mycket lägre systemisk exponering. Försiktighet bör dock iakttagas vid administrering av azelastinhydroklorid hos patienter som samtidigt tar lugnande medel eller mediciner för centrala nervsystemet eftersom den lugnande effekten kan förstärkas. Alkohol kan också förstärka denna effekt (se avsnitt 4.7).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns begränsade data avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat hos gravida kvinnor. Azelastin/Flutikason Teva ska således bara användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om nasalt administrerat azelastinhydroklorid/metaboliter eller flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Azelastin/Flutikason Teva ska användas under amning enbart om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för det ammade barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azelastin/Flutikason Teva har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I enstaka fall kan trötthet, utmattning, yrsel eller svaghet, som också kan orsakas av själva sjukdomen, uppkomma vid användning av Azelastin/Flutikason Teva. I dessa fall kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt. Alkohol kan öka den här effekten.

4.8 Biverkningar

Vanligen kan dysgeusi, en substansspecifik obehaglig smak, upplevas efter administrering (ofta beroende på felaktig applicering, nämligen att huvudet böjts för mycket bakåt under administreringen).

Biverkningar anges nedan med organsystemklassificering och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem (ödem i ansikte eller på tungan och hudutslag), bronkospasm	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, dysgeusi (obehaglig smak), obehaglig lukt av läkemedlet			Yrsel, sommnolens (dåsighet, sömnighet)	
Ögon*					Glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis		Obehag i näsan (inklusive irritation, sveda, klåda), nysning, torrhet i näsa/svalg, hosta, hals- irritation		Perforation av nässeptum**, slemhinne- erosion	Sår i näsan
Magtarmkanalen				Muntorrhet	Illamående	
Hud och subkutan vävnad					Utslag, klåda, urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället					Trötthet (utmattning), svaghet (se avsnitt 4.7)	

* Ett mycket litet antal spontana rapporter har identifierats efter långvarig behandling med intranasalt flutikasonpropionat.

** Nasal septal perforering har rapporterats efter användning av intranasala kortikosteroider.

Systemeffekter av vissa nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid administrering av höga doser under långa perioder (se avsnitt 4.4).

Tillväxthämning har rapporterats hos barn som får nasala kortikosteroider. Tillväxthämning kan även drabba ungdomar (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har osteoporos observerats vid långvarig administrering av nasala glukokortikoider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid nasal administrering förväntas inga överdoseringsreaktioner.

Det finns inga tillgängliga patientdata avseende effekterna av akut eller kronisk överdosering med intranasalt flutikasonpropionat.

Intranasal administrering av 2 mg flutikasonpropionat (10 gånger den rekommenderade dagliga dosen) 2 gånger dagligen i 7 dagar till friska frivilliga har ej visat effekt på HPA-axelns (hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln) funktion.

Intag av högre doser än de som rekommenderas under en längre tid kan leda till tillfällig suppression av binjurebarkfunktionen.

Hos dessa patienter bör behandling med Azelastin/Flutikason Teva fortsätta med en dos tillräcklig för att kontrollera symtomen. Binjurebarkfunktionen återhämtar sig inom några dagar och kan verifieras genom att mäta plasmakortisol.

I händelse av överdosering efter oavsiktligt peroralt intag, kan störningar på centrala nervsystemet (inklusive dåsighet, förvirring, koma, takykardi och hypotension) av azelastin förväntas baserat på resultaten av djurförsök.

Behandlingen av dessa tillstånd ska vara symtomatisk. Beroende på svalg mängd rekommenderas ventrikelsköljning. Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider, flutikason, kombinationer, ATC-kod: R01AD58.

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Azelastin/Flutikason Teva innehåller azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat, som har olika verkningsmekanismer och visar synergistiska effekter när det gäller förbättring av symtom på allergisk rinit och rinokonjunktivit.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat är en syntetisk trifluorinerad kortikosteroid som har en mycket hög affinitet för glukokortikoidreceptorn och har en potent antiinflammatorisk effekt, t.ex. 3-5 gånger mer potent än dexametason vid bindings- och genexpressionsanalys på klonad human glukokortikoidreceptor.

Azelastinhydroklorid

Azelastin, ett flalazinoderivat, klassificeras som en potent långverkande antiallergen substans med selektiva H₁-antagonistegenskaper samt mastcellsstabiliserande och antiinflammatoriska egenskaper. Data från studier *in vivo* (prekliniska) och *in vitro* visar att azelastin hämmar syntesen eller frisättningen av kemiska mediatorer som är kända för att vara inblandade i tidiga och sena stadier av allergiska reaktioner, t.ex. leukotriener, histamin, trombocytaktiverande faktor (PAF) och serotonin.

Lindring av nasala allergisymtom observeras inom 15 minuter efter administrering.

Azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray

I fyra kliniska studier hos vuxna och ungdomar med allergisk rinit förbättrade en sprayning med azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray i varje näsborre två gånger dagligen signifikant de nasala symtomen (bestående av rinorré, nästäppa, nysning och näsklåda) jämfört med antingen placebo, azelastinhydroklorid eller flutikasonpropionat. Azelastin/flutikasonpropionat nässpray visade en signifikant förbättring av okulära symtom (bestående av klåda, rinnande och röda ögon) och av patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i samtliga studier.

Jämfört med en godkänd nässpray med flutikasonpropionat uppnåddes substantiell symtomförbättring (50 % minskning av nässymtomens svårighetsgrad) signifikant tidigare (tre dagar eller mer) med azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray. Den statistiskt signifikanta effekten av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray jämfört med flutikasonpropionat nässpray kvarstod under en ettårig studie hos patienter med kronisk allergisk rinit och icke-allergisk/vasomotorisk rinit.

En exponeringsstudie av allergener med ambrosiapollen visade första statistiskt signifikanta lindringen av nässymtom 5 minuter efter administration av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray (jämfört med placebo). Vid 15 minuter efter administration av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray rapporterade 60 % av patienterna en kliniskt relevant minskning av symtompång på minst 30 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intranasal administrering av två sprayningar per näsborre (548 mikrogram azelastinhydroklorid och 200 mikrogram flutikasonpropionat) av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray var den genomsnittliga ($\pm$ standardavvikelse) maximala plasmaexponeringen ($C_{\max}$) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml för azelastin och $10,3 \pm 3,9$ pg/ml för flutikasonpropionat och den genomsnittliga totala exponeringen (AUC) $4\,217 \pm 2\,618$ pg/ml*timme för azelastin och $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*timme för flutikasonpropionat. Mediantiden till maximal exponering ($t_{\max}$) med en singeldos var 0,5 timme för azelastin och 1,0 timme för flutikasonpropionat.

Den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat ökade med cirka 50 % vid jämförelse mellan azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray och en godkänd nässpray med flutikasonpropionat. Azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray var likvärdig med en godkänd nässpray med azelastin när det gäller systemisk exponering av azelastin. Det fanns inga belägg för farmakokinetiska interaktioner mellan azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat.

Distribution

Flutikasonpropionat har en större distributionsvolym vid steady-state (cirka 318 liter). Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Distributionsvolymen för azelastin är hög vilket indikerar distribution till i huvudsak perifer vävnad. Proteinbindningen är 80-90 %. Dessutom har båda läkemedlen ett brett terapeutiskt fönster. Således är läkemedelsdisplacement-reaktioner osannolika.

Metabolism

Flutikasonpropionat försvinner snabbt från den systemiska cirkulationen, främst via hepatisk metabolism till en inaktiv karboxylsyrametabolit, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Nedsvält flutikasonpropionat är också föremål för omfattande förstapassagemetabolism. Azelastin metaboliseras till *N*-desmetylazelastin via olika CYP-isoenzymer, i huvudsak CYP3A4, CYP2D6 och CYP2C19.

Eliminering

Elimineringshastigheten för intravenöst administrerat flutikasonpropionat är linjär över doseringsintervallet på 250-1 000 mikrogram och kännetecknas av en hög plasmaclearance (CL = 1,1 l/min). Maximala plasmakoncentrationer minskar med cirka 98 % inom 3-4 timmar och bara låga plasmakoncentrationer är kopplat till den terminala halveringstiden på 7,8 timmar. Renal clearance för flutikasonpropionat är försumbar (< 0,2 %) och mindre än 5 % som karboxylsyrametaboliten. Den huvudsakliga elimineringsvägen är utsöndring av flutikasonpropionat och dess metaboliter via gallan.

Halveringstiden i plasma efter en singeldos azelastin är cirka 20-25 timmar för azelastin och cirka 45 timmar för den terapeutiskt aktiva metaboliten *N*-desmetylazelastin. Utsöndring sker i huvudsak via feces. Den fördröjda utsöndringen av små mängder av dosen i feces tyder på att viss enterohepatisk cirkulation kan förekomma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flutikasonpropionat

Resultaten från toxikologiska studier motsvarade de som observerats för andra glukokortikoider och förknippas med hög farmakologisk aktivitet. Dessa resultat är sannolikt inte relevanta för människa då rekommenderade nasala doser leder till minimal systemisk exponering. Inga genotoxiska effekter av flutikasonpropionat har observerats i vanliga genotoxicitetstester. Dessutom sågs inga behandlingsrelaterade öknings av incidensen av tumörer vid 2-åriga inhalationsstudier på råttor och mus.

I djurstudier har glukokortikoider visat sig framkalla missbildningar så som gomspalt och intrauterin tillväxthämning. Dessa resultat är sannolikt inte relevanta för människa då rekommenderade nasala doser leder till minimal systemisk exponering (se avsnitt 5.2).

Azelastinhydroklorid

Azelastinhydroklorid visade ingen sensibiliserande potential hos marsvin. Azelastin visade ingen genotoxisk potential i ett flertal *in vitro*- och *in vivo*-tester, och inte heller någon karcinogenicitet hos råttor och mus. Hos råttor av båda könen orsakade orala doser av azelastin högre än 3 mg/kg/dag en dosrelaterad minskning av fertilitetsindex. I kroniska toxicitetsstudier kunde inga reproduktionseffekter relaterade till substansen hittas i något av könen. Hos råttor, mus och kanin uppträdde embryotoxiska och teratogena effekter endast efter doser som var toxiska för modern (till exempel skelettmisbildningar hos mus och råttor vid doser om 68,6 mg/kg/dag).

Azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray

Upprepade toxicitetsstudier av intranasala doser azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat nässpray på råttor under en period på upp till 90 dagar och på hund i 14 dagar visade inga nya biverkningar jämfört med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Glycerol (E422)
Mikrokristallin cellulosa
Karmellosnatrium
Polysorbat 80

Bensalkoniumklorid
Fenyletylalkohol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första användning: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska av typ I med spraypump, nasal polypropenapplikator och skyddslock, innehållande 23 g (minst 120 sprayningar) suspension.

Förpackningsstorlekar:

1 flaska med 23 g suspension i en 25 ml flaska (minst 120 sprayningar)

Flerpack med 69 g (3 flaskor med 23 g, minst 120 sprayningar) nässpray, suspension

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-10-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-12