

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rhinocort Aqua 64 mikrogram/dos nässpray, suspension.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,05 ml) innehåller budesonid 64 mikrogram

Hjälpämne med känd effekt: kaliumsorbat (E 202) 60 mikrogram/dos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Säsongsbunden och perenn allergisk samt vasomotorisk rinit. Preventivt vid näspolyper efter polypektomi. Symtomatisk behandling av näspolypos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen ska vara individuell.

Rinit

Vuxna och barn från 6 år: Den rekommenderade initialdosen är 256 mikrogram per dygn.

Dosen kan administreras en gång per dygn på morgonen eller delas upp på två administreringstillfällen, morgon och kväll. Det innebär 128 mikrogram (2 x 64 mikrogram) i varje näsborre på morgonen eller 64 mikrogram i varje näsborre morgon och kväll.

Ingen ytterligare effekt har visats vid doser högre än 256 mikrogram per dygn.

För äldre är doseringen densamma som för vuxna.

När önskad klinisk effekt uppnåtts, reduceras dosen till den minsta mängd som behövs för att kontrollera symtomen. Kliniska studier visar att en dos på 32 mikrogram i varje näsborre på morgonen kan vara tillräckligt för en del patienter. För dessa patienter kan en budesonidnässpray med lägre styrka vara mer lämplig.

Symtomlindring inträder hos vissa patienter redan inom 5-7 timmar efter insatt behandling. Patienten bör informeras om att full effekt inte uppnås förrän efter några dagars behandling (i sällsynta fall först efter 2 veckor). Behandling av säsongsbunden allergisk rinit bör därför, om möjligt, starta före allergenexponering.

Vid svår nästäppa kan ett initialt tillägg av en vasokonstriktor behövas.

Kompletterande behandling kan ibland vara nödvändig för att motverka eventuella ögonsymtom orsakade av allergin.

Symtomatisk behandling och prevention av näspolyper

Den rekommenderade dosen är 256 mikrogram per dygn. Dosen kan administreras en gång per dygn på morgonen eller delas upp på två administreringstillfällen, morgon och kväll. När önskad klinisk effekt uppnåtts reduceras dosen till den minsta mängd som behövs för att kontrollera symtomen.

Administreringsätt

Detaljerade anvisningar om hur Rhinocort Aqua används beskrivs i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande glukokortikosteroider till Rhinocort Aqua och där misstanke om störd hypofysbinjurebarkfunktion föreligger. Hos dessa patienter bör man ha en försiktig reduktion av den systemiska steroiddosen samt överväga test av hypothalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen. De kan också behöva tillägg av systemiska steroider i samband med perioder av stress t ex kirurgi, trauma, etc.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Kortikosteroider har en hämmande effekt på sårhäkning. Försiktighet bör vidtas hos patienter som lider av frekventa näsblödningar eller nyligen har haft sår i näsan, näsoperation eller en nässkada som inte har läkt.

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos, och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner (t.ex. herpes) i luftvägarna.

Kortikosteroider kan påverka intraokulärt tryck. Det intraokulära trycket bör därför övervakas noga hos patienter med glaukom eller de med en familjehistorik av glaukom när de använder Rhinocort Aqua.

Rhinocort Aqua bör inte komma i kontakt med ögonen. Skulle Rhinocort Aqua komma i kontakt med ögonen, skölj omedelbart med vatten.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive ketokonazol, itraconazol, ritonavir och 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. Om det inte är möjligt att undvika

kombinationen, bör tidsintervallet mellan administreringarna av medlen vara så långt som möjligt (se sektion 4.5).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Risken för sådana biverkningar med Rhinocort Aqua ökar om patienten redan använder en kortikosteroid för behandling av tillstånd som astma, allergier eller hudutslag.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom 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.

Pediatrik population

Långtidseffekter av nasala steroider på barn är inte klarlagda. Behandling med kortisoninnehållande läkemedel kan leda till långsammare längdtillväxt. Regelbunden kontroll av längdtillväxt rekommenderas hos barn och ungdomar som står på långtidsbehandling med kortikosteroider, oavsett administrationsform. Om förlångsammad längdtillväxt misstänks ska detta utredas. Fördelarna med glukokortikosteroidbehandling ska ställas i relation till eventuell risk för tillväxthämning.

Rhinocort Aqua innehåller kaliumsorbitat som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Budesonid har inte observerats interagera med läkemedel som används för behandling av rinit.

Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, inklusive ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare t.ex. sakvinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, ritonavir och läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen av budesonid och CYP3A4-hämmare 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. Oralt ketokonazol 200 mg en gång dagligen ökade plasmakoncentrationerna av oralt budesonid (3 mg i enkeldos) i genomsnitt sex gånger vid samtidig administrering. Då oralt ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt tre gånger. Information om denna interaktion saknas för nasalt budesonid men även då förväntas kraftigt förhöjda plasmanivåer. Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation vid nasal administrering, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska tidsintervallet mellan behandlingarna vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Andra potenta hämmare av CYP3A4 ger sannolikt också en markant ökning av budesonids plasmanivåer.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som också behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos p piller.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad, kan ett ACTH stimuleringsstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultat från prospektiva studier och från global erfarenhet efter marknadsintroduktion indikerar inte någon ökad risk för medfödda missbildningar vid användning av inhalerat eller intranasalt budesonid under tidig graviditet.

Djurförsök har visat att glukokortikoider kan inducera missbildningar men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Liksom med andra läkemedel kräver administrering av budesonid under graviditet att fördelarna för modern vägs mot riskerna för fostret.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Budesonid kan användas under amning.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska, ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering för budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos barnen 0,3 % av mödrarnas dagliga dos vid båda dosnivåerna och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarnen uppskattades vara 1/600 del av de koncentrationer som observerats i mödrarnas plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos barnen. Budesonidkoncentrationerna i spädbarnens plasmaprover låg alla under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom de terapeutiska dosintervallen efter nasal, inhalerad, oral och rektal administrering, förväntas exponeringen hos det ammade barnet vara låg.

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rhinocort Aqua påverkar inte förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ca 5% av behandlade patienter kan förväntas få biverkningar i form av lokal irritation.

Biverkningar identifierade under kliniska prövningar och erfarenhet med budesonid efter marknadsföring listas nedan efter klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras i enlighet med gällande vägledning, 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).

Biverkningar presenteras enligt frekvens baserat på 1) incidens i adekvat designade kliniska prövningar eller epidemiologiska studier, om tillgängliga eller 2) när incidens inte är tillgänglig listas frekvensen som ingen känd frekvens.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Hypersensitivitet (omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria, rash, dermatit, angioödem, och pruritus).
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt
Ögon	Sällsynta	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Katarakt Glaukom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis Hemorragisk nässektion Obehag i näsan
	Sällsynta	Dysfoni Näseptumperforation
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Slemhinneulceration

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Kontusion
---	-----------	-----------

I sällsynta fall kan tecken eller symtom på systemiska effekter förekomma med nasala glukokortikosteroider, sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare exponering för kortikosteroider samt individuell känslighet (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Hämning av längdtillväxten har rapporterats hos barn som får intranasala steroider. På grund av risken för tillväxthämning i den pediatrika populationen ska tillväxten övervakas så som beskrivs i avsnitt 4.4.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering med Rhinocort Aqua, även höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. När Rhinocort Aqua används kroniskt i höga doser kan de för glukokortikosteroiderna karakteristiska system effekterna såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider.
ATC-kod: R01AD05

Verkningsmekanism

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt. Studier har visat att effekten av intranasala kortikosteroider vid behandling av allergiska rinitssymtom är lokal.

Vid glukokortikoidreceptoraktivering minskar produktionen av cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer såsom kininer, histaminer och trombocytaktiverande faktor. Kortikosteroider minskar också antalet cirkulerande T-lymfocyter och hämmar aktiveringen av andra T-lymfocyter. Hämningen av T-lymfocyter och cytokinproduktion minskar rekrytering och tillströmning av cirkulerande eosinofiler, makrofager och basofiler i näsepitelet och därigenom hämmas det nasala inflammatoriska svaret.

Budesonids aktivitet mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorer är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

Klinisk effekt och säkerhet

Budesonid givet profylaktiskt före nasal provokation, har visat skydda mot invandring av eosinofiler och hyperreaktivitet.

Vid rekommenderade doser orsakar Rhinocort Aqua inga kliniskt betydelsefulla förändringar varken i basala plasmakortisolnivåer eller i svaret på stimulering med ACTH. Emellertid har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats hos friska frivilliga efter korttidsadministrering av Rhinocort Aqua.

Dos-responsförhållande har inte framkommit i kliniska studier hos barn vid säsongsbunden eller perenn allergisk rinit eller hos vuxna med perenn allergisk rinit.

Vasomotorisk rinit (icke-allergisk perenn rinit) är inte dokumenterad med Rhinocort Aqua 64 mikrogram/dos.

Pediatrik population

Klinisk effekt

Den terapeutiska effekten av Rhinocort Aqua nässpray har utvärderats hos flera tusen vuxna och barn. De flesta studier genomfördes med intranasalt tillförda doser på 32 till 256 µg av Rhinocort Aqua en gång dagligen. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av Rhinocort Aqua för behandling av barn med säsongsbunden och perenn allergisk rinit ges nedan. Den primära effektvariabeln var den kombinerade nässymtupoängen (CNSS), som är summan av de individuella nässymtupoängen för tre nässymtom (nästäppa, rinnande näsa och nysningar, som var och en skattas enligt en skala på 0-3).

Säsongsbunden allergisk rinit - Pediatrik population

En 2 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper utvärderade effekt och säkerhet med Rhinocort Aqua 16, 32 och 64 µg en gång dagligen hos 400 barn (i åldern 2 till 5 år) med allergisk rinit (säsongsbunden eller perenn). Det skedde en markant minskning från utgångsvärdet för CNSS i alla behandlingsgrupper, inklusive placebo. Skillnaden mellan Rhinocort Aqua 64 µg och placebobehandling var inte statistiskt signifikant.

Perenn allergisk rinit - Pediatrik population

En 6 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper utvärderade effekt och säkerhet med Rhinocort Aqua 128 µg en gång dagligen hos 202 barn (i åldern 6 till 16 år) med perenn allergisk rinit. Primära effektvariabler var CNSS och värden för maximalt nasalt inandningsflöde (PNIF). Rhinocort Aqua gav statistiskt signifikant större förbättring av CNSS och PNIF än placebo. Effekttillslaget för Rhinocort Aqua skedde 12 timmar efter första dosen för CNSS och 48 timmar för PNIF.

Klinisk säkerhet

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på tillväxt fick 229 prepubertala barn i åldern 4 till 8 år Rhinocort Aqua 64 mikrogram en gång dagligen eller placebo i 12 månader efter en 6 månaders baslinjeperiod. I denna studie var tillväxthastigheten likartad i behandlingsgrupperna med Rhinocort Aqua och placebo efter 12 månaders behandling: den genomsnittliga skillnaden i tillväxthastighet (placebo – Rhinocort Aqua) var 0,27 cm/år (95 % konfidensintervall: -0,07 till 0,62).

Påverkan på plasmakortisolkoncentration:

Vid rekommenderade doser orsakar Rhinocort Aqua inte några kliniskt relevanta förändringar av basala plasmakortisolkoncentrationer eller av ACTH stimulering. Hos friska frivilliga försökspersoner sågs en dosberoende suppression av kortisolkoncentrationerna i plasma och urin efter kortvarig administrering av Rhinocort Aqua.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den systemiska tillgängligheten av budesonid från Rhinocort Aqua är 33% av avmätt dos.

Maximal plasmakoncentration hos vuxna av 256 mikrogram budesonid från Rhinocort Aqua är 0,64 nmol/l, och nås inom 0,7 timmar. AUC (area under the curve) efter administrering av 256 mikrogram budesonid från Rhinocort Aqua är 2,7 nmol x timmar/liter hos vuxna.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på ca 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 85-90%.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (~90%) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1% av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450. Budesonid genomgår inte lokal metabolism i näsan.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras som de är eller i konjugerad form, främst via njurarna.

Inget intakt budesonid har detekterats i urin.

Budesonid har högt systemiskt clearance (~1,2 l/min) och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till ca 2-3 timmar.

Linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Pediatrik population

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos barn med astma i åldern 4-6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50 % högre än hos vuxna.

Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos barn med astma. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Ytan under kurvan (AUC) efter administrering av 256 mikrogram budesonid från Rhinocort Aqua är 5,5 nmol x timmar/liter hos barn, vilket indikerar högre systemisk glukokortikosteroidexponering hos barn än hos vuxna. Vid kliniskt rekommenderade doser är farmakokinetiken för budesonid

dosproportionell och plasmaexponeringen är korrelerad till patientens vikt. Detta bör därför beaktas när pediatrika doser fastställs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildning). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser av Rhinocort Aqua.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Karmellosnatrium

Vattenfri glukos

Polysorbat 80

Dinatriumedetat

Kaliumsorbat (E 202)

Saltsyra

Renat vatten

Mängd konserveringsmedel, kaliumsorbat (E202), är 1,2 mg/ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasflaskor försedda med en spraypump och näsapplicator.

Förpackningsstorlek:

60 doser, 120 doser respektive 3x120 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

McNeil Sweden AB

Box 4007
169 04 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13177

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1997-03-27 / 2007-03-27

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-18