

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Livicort 32 mikrog/dose nes spray
Livicort 64 mikrog/dose nes spray

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Budesonid 32 mikrog/dose og 64 mikrog/dose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Nes spray

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Allergisk og vasomotorisk rhinitt.
Symptomatisk behandling av nesepolypper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rhinitt

Behandling av sesongbetont rhinitt bør startes før pollensesongen begynner. Symptomlindring kan oppleves umiddelbart, men optimal effekt oppnås etter noen dagers regelmessig bruk. Pasienten bør informeres om dette. Individuell dosering.

Startdose

	Dosering 1 gang daglig	Dosering 2 ganger daglig
Livicort 32 mikrogram/dose	4 spraydoser i hvert nesebor om morgenen	2 spraydoser i hvert nesebor både morgen og kveld
Livicort 64 mikrogram/dose	2 spraydoser i hvert nesebor om morgenen	1 spraydose i hvert nesebor både morgen og kveld
- Symptomlindring oppnås vanligvis etter regelmessig bruk i 1 til 2 uker. - Pasienter må kontakte lege dersom symptomene ikke er under kontroll eller vedvarer i mer enn 2 uker.		

Vedlikeholdsdose

Så snart symptomer er under kontroll, vanligvis innen 1-2 uker, bør dosen reduseres til en så lav dose som mulig som fortsatt gir effekt. For noen pasienter vil 1 spraydose i hvert nesebor med Livicort 32 mikrogram hver morgen være tilstrekkelig for å holde symptomene under kontroll.

Symptomatisk behandling av nesepolypper: Anbefalt dosering er 128 mikrogram, dvs. 1 spraydose à 64 mikrogram i hvert nesebor eller 2 spraydoser à 32 mikrogram i hvert nesebor 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Administrasjonsmåte

Før nesensprayen tas i bruk første gang må applikatoren klargjøres (fylles med legemidlet). Dette gjøres ved at flasken ristes og den beskyttende hetten tas av. Flasken holdes deretter oppreist og pumpen trykkes ned flere ganger (5-10 ganger) i luften til det oppnås en jevn dusj. Klargjøringen holder i omtrent 24 timer. Dersom det går lengre tid før neste dose tas, må applikatoren klargjøres igjen. I dette tilfellet er det tilstrekkelig å spraye kun én gang i luften.

- (a) Pasienten bør instrueres til å pusse nesen før dette legemidlet brukes. Flasken må deretter ristes og den beskyttende hetten tas av.
- (b) Med flasken i en oppreist posisjon og en finger på hver side av applikatoren føres applikatorettuppen inn i neseboret. Applikatoren rettes mot siden av nesen, og bort fra midten av nesen («skilleveggen» mellom neseborene). Riktig antall doser sprayes. Tilsvarende gjøres i det andre neseboret. Merk: Det er ikke nødvendig å inhalere samtidig som det sprayes.
- (c) Applikatoren tørkes med et rent papirlommetørkle etter bruk og den beskyttende hetten settes på igjen. Flasken bør oppbevares loddrett.
- (d) Rengjøring av applikatoren
Plastapplikatoren bør rengjøres jevnlig og dersom sprayen ikke kommer ut slik den skal. Dersom dette skjer må det først kontrolleres at applikatoren er klargjort (se over). Dersom pumpen fortsatt ikke fungerer etter at den er klargjort rengjøres applikatoren slik:

Plastapplikatoren tas av med et rent papirlommetørkle og vaskes i lunkent (ikke varmt) vann. Deretter skylles applikatoren grundig, før den tørkes og settes tilbake på toppen av flasken. Tuppen skal ikke åpnes med en nål eller en annen skarp gjenstand. Etter rengjøring må applikatoren klargjøres (fylles med legemiddel) igjen før bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kortikosteroider har en hemmende effekt på sårtilhelingen. Forsiktighet må utvises hos pasienter som har hyppige neseblødninger, eller som nylig har hatt sår eller en operasjon i nesen eller en neseskade som ikke er tilhelet. Ved kraftig neseblødning bør seponering av legemidlet vurderes.

Forsiktighet må utvises ved overgang fra systemisk kortikosteroidbehandling til budesonid nesenspray ved mistanke om nedsatt binyrefunksjon / hypofyse-binyrebarkfunksjonen antas å være påvirket.

Pasienter med ubehandlede sopp- og virusinfeksjoner (f.eks. herpes) i nesen bør unngå bruk av Livicort. Pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose, eller sopp- eller virusinfeksjoner i luftveiene, bør få egnet behandling.

Pasienter som ved bruk av dette legemidlet utvikler tegn eller symptomer på infeksjon, slik som vedvarende feber, bør vurderes og få riktig behandling.

Systemiske bivirkninger

Det kan forekomme systemiske bivirkninger av intranasale kortikosteroider, spesielt ved bruk av høye doser over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse bivirkningene oppstår ved bruk av

nesespray enn ved bruk av perorale kortikosteroider. Bivirkningene kan variere individuelt mellom pasienter og mellom ulike kortikosteroider. Potensielle systemiske bivirkninger er Cushings syndrom, cushingoide symptomer, binyrebark-suppresjon, veksthemning hos barn og ungdom, katarakt og glaukom. Hos pasienter med glaukom eller de som har familiemedlemmer som har eller har hatt glaukom bør derfor øyetrykket overvåkes under behandling med budesonid nesespray.

Sjeldnere observeres en rekke psykologiske- og adferdseffekter inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon og aggresjon (hovedsakelig hos barn). Risikoen for slike bivirkninger ved bruk av budesonid nesespray øker dersom pasienten allerede bruker et kortikosteroid til behandling av tilstander som astma, allergier eller hudutslett.

Glukokortikoider kan også påvirke karbohydratmetabolismen. Pasienter med diabetes bør derfor følges opp med regelmessige blodsukkermålinger.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon kan påvirke utskillelsen av kortikosteroider og medfører derfor økt eksponering for budesonid ved peroral administrering. Dette er imidlertid av begrenset betydning for budesonid nesespray, pga lav systemisk tilgjengelighet ved nasal bruk. Det er allikevel anbefalt å være oppmerksom på systemiske bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Preparatet bør ikke gis til barn under 5 år. Langtidseffektene av nasale glukokortikosteroider hos barn er ikke fullt ut kjent.

Innvirkning på vekst i den pедиатriske populasjonen

Ved kontinuerlig langtidsbehandling av barn bør nytten av behandlingen veies mot eventuell risiko for veksthemming. Leger bør ha en god oppfølging av vekst hos barn som tar glukokortikoider over lengre tid uansett administrasjonsvei og vurdere fordelene av behandling med glukokortikoider opp mot muligheten for vekstsuppresjon.

Dersom veksten reduseres, bør behandlingen vurderes på nytt med mål om å redusere dosen av nasale kortikosteroider. I tillegg må det vurderes å sende pasienten til en spesialist.

Vekstretardasjon har blitt rapportert hos barn som får nasale kortikosteroider i anbefalte doser.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser er rapportert ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Hjelpestoffer: Livicort inneholder kaliumsorbat som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem).

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert interaksjon med andre legemidler som brukes ved rhinitt.

Metabolismen til budesonid er primært mediert av CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, inkludert itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, HIV-proteasehemmere, f.eks. saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, ritonavir og kobicistat kan derfor øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen av budesonid nesespray og CYP3A4-hemmere bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Økte plasmakonsentrasjoner og forsterket effekt av kortikosteroider har blitt observert ved samtidig behandling med østrogener, for eksempel som hormonell substitusjonsbehandling (HRT) etter menopausen, og antikonseptiva. Dette har ikke blitt observert ved samtidig bruk av budesonid og p-piller (150 mikrogram desogestrel og 30 mikrogram etinylestradiol).

På grunn av at binyrefunksjonen kan bli nedsatt, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyse-insuffisiens vise uriktige resultater (lave verdier).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Som for andre legemidler må fordeler for moren vurderes opp mot risikoene for det ufødte eller ammende barn før bruk av budesonid under graviditet eller amming.

Graviditet

Resultater fra prospektive epidemiologiske studier og erfaring etter global markedsføring indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser ved bruk av intranasal budesonid under tidlig graviditet.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk. Ved terapeutiske doser er det ikke forventet at barn som ammes blir påvirket. Systemisk eksponering hos den ammende kvinnen etter intranasal administrering er lav, og derfor forventes eksponeringen av budesonid hos barnet som ammes også å være minimal. Budesonid kan derfor vurderes til bruk under amming.

Vedlikeholdsbehandling med inhalert budesonid (200 eller 400 mikrogram to ganger daglig) hos ammende kvinner med astma resulterer i ubetydelig systemisk eksponering for budesonid hos barn som blir ammet.

I en farmakokinetisk studie var den estimerte daglige dose for barnet 0,3 % av den daglige dosen for moren, og den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen hos barn var estimert til å være 1/600 av de observerte plasmakonsentrasjonene hos moren, når man antar fullstendig oral biotilgjengelighet hos barn. Alle budesonid-konsentrasjonene i plasma hos barn var under kvantifiseringsgrensen.

Basert på data fra inhalert budesonid og det faktum at budesonid viser lineære farmakokinetiske egenskaper innen de terapeutiske doseringsintervallene etter nasale, inhalerte, orale og rektale administrasjoner, er eksponering hos barn som blir ammet antatt å være lav ved terapeutiske doser av budesonid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Dette legemidlet kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake tåkesyn. Pasienter bør derfor få råd om å være forsiktig med å utføre aktiviteter som å kjøre bil eller bruke maskiner frem til de har blitt kjent med sin egen respons på legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger identifisert i kliniske studier og erfaringer med budesonid etter markedsføring er ført opp etter organklassesystem nedenfor. Frekvensene er definert i henhold til aktuelle retningslinjer 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet (umiddelbare og forsinkede

		overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria, utslett, dermatitt, erytem, angioødem og pruritus)
	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Tegn og symptomer på systemisk kortikosteroide effekter, inkludert binyresuppresjon og vekstretardasjon
Øyesykdommer	Sjeldne	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Katarakt Glaukom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistaksis Hemoragisk sekret Ubehag i nesen
	Sjeldne	Dysfoni Perforering av neseskillevegg Sår i nese
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært sjeldne	Ulcerasjon i mukosa
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sjeldne	Bloduttredelse

I sjeldne tilfeller kan tegn eller symptomer på systemiske glukokortikoid-bivirkninger forekomme med intranasale glukokortikoider, mest sannsynlig avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere eksponering for kortikosteroid, og individuell følsomhet.

Pediatrisk populasjon

Vekstretardasjon har blitt rapportert hos barn som får intranasale steroider. På grunn av risikoen for vekstretardasjon hos den pediatriske populasjonen, bør vekst bli kontrollert som beskrevet i pkt. 4.4.

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

Akutt overdosering med budesonid, selv i svært høye doser, er ikke forventet å være noe klinisk problem. Langvarig overdosering kan gi suppresjon av binyrebarken.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider
ATC-kode: R01A D05

Budesonid i form av nesenspray er et glukokortikoid med uttalt lokal antiinflammatorisk effekt. Derved reduseres risikoen for systemiske bivirkninger. Symptomlindring kan oppleves umiddelbart, mens optimal effekt oppnås etter noen dagers regelmessig bruk. Pasienten bør informeres om dette. Livicort nesenspray er i to kliniske studier vist å gi bedring av nasale symptomer (vs. placebo) innen 10 timer etter første dose hos pasienter med kronisk eller sesongbetont allergisk rhinitt. Ved de anbefalte doser til pasienter med allergisk rhinitt har det hos enkelte vært observert forandringer i basale plasmakortisolnivåer og respons etter ACTH-stimulering, men disse har ikke vært ansett som klinisk relevante. Ved korttids administrering av Livicort til friske frivillige er det observert doserelatert suppresjon av kortisol i plasma og urin.

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt

Den terapeutiske effekten av Livicort nesenspray har blitt vurdert hos voksne og barn. De fleste studiene ble utført med avgitte doser av Livicort nesenspray på 32 til 256 mikrogram intranasalt én gang daglig. Eksempler på representative studier for vurdering av Livicort nesenspray for behandling av barn med sesongavhengig eller perennial allergisk rhinitt er vist nedenfor. Den primære effektvariabelen var kombinert nasal symptomscore (CNSS) som er summen av den individuelle nasale symptomscore for tre nasale symptomer (tetthet, rennende nese og nysing, hver vurdert på en skala på 0-3).

Sesongavhengig allergisk rhinitt - Pediatrisk populasjon

En 2-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe-studie vurderte effekten og sikkerheten av Livicort nesenspray 16, 32 og 64 mikrogram én gang daglig hos 400 barn (2 til 5 år gamle) med allergisk rhinitt (sesongavhengig eller perennial). Det var en markert reduksjon fra baseline CNSS i alle behandlingsgruppene, inkludert placebo. Forskjellen mellom Livicort nesenspray 64 mikrogram og placebobehandling var ikke statistisk signifikant.

Perennial allergisk rhinitt - Pediatrisk populasjon

En 6-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie vurderte effekten og sikkerheten av Livicort nesenspray 128 mikrogram én gang daglig hos 202 barn (6-16 år gamle) med perennial allergisk rhinitt. Primære effektvariable var CNSS og måleverdiene for maksimal (peak) nasalinspiratorisk flow (PNIF). Livicort nesenspray forbedret CNSS og PNIF statistisk signifikant mer enn placebo. Begynnende virkning av Livicort nesenspray var 12 timer etter første dose for CNSS og 48 timer for PNIF.

Klinisk sikkerhet

Pediatrisk populasjon

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av lengdevekst fikk 229 pre-pubertale barn i alder 4 år til 8 år Livicort nesenspray 64 mikrogram én gang daglig eller placebo i 12 måneder etter en 6-måneders baseline-periode. I denne studien var veksthastigheten lik i behandlingsgruppene som fikk Livicort nesenspray og placebo etter 12 måneders behandling: Gjennomsnittlig forskjell i veksthastighet (placebo vs Livicort nesenspray) var 0,27 cm/år (95 % konfidensintervall: -0,07 til 0,62).

Innvirkning på kortisolkonsentrasjon i plasma

Ved anbefalte doser forårsaker Livicort nesenspray ingen klinisk relevante forandringer i basale kortisolkonsentrasjoner i plasma eller i ACTH-stimulering. Hos friske frivillige ble det observert en

doseavhengig suppresjon av kortisolkonsentrasjoner i plasma og urin etter korttidsadministrasjon av Livicort nesespray.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Systemisk tilgjengelighet av budesonid nesespray er 33 % av oppmålt dose. Etter administrering av 256 mikrogram budesonid nesespray hos voksne er maksimal plasmakonsentrasjon 0,64 nanomol/liter, og oppnås innen 0,7 timer, arealet under kurven (AUC) er 2,7 nanomol*time/liter.

Distribusjon

Budesonid har et distribusjonsvolum på omtrent 3 liter/kg. Plasmaproteinbinding er i gjennomsnitt 85 % til 90 %.

Biotransformasjon

Budesonid gjennomgår en høy grad (~90 %) av biotransformasjon ved første passasje gjennom leveren til metabolitter med lav glukokortikoid-aktivitet. Glukokortikoid-aktiviteten for hovedmetabolitten, 6-beta-hydroksybudesonid og 16-alfa-hydroksyprednisolon er mindre enn 1 % av den til budesonid. Metabolismen til budesonid er primært mediert av CYP3A, en subfamilie av cytokrom P450. Budesonid gjennomgår ikke lokal metabolsk inaktivering i nesen.

Eliminasjon

Metabolittene blir utskilt uforandret eller i konjugert form hovedsakelig via nyrene. Uforandret budesonid har ikke blitt påvist i urinen. Budesonid har en høy systemisk clearance (omtrent 1,2 liter/min) og halveringstiden i plasma etter i.v. dosering er i gjennomsnitt 2-3 timer.

Linearitet

Kinetikken til budesonid er proporsjonal med dosen ved klinisk relevante doser.

Pediatrik populasjon

Budesonid har en systematisk clearance på omtrent 0,5 liter/min hos 4-6 år gamle astmatiske barn. Per kg kroppsvekt har barn en clearance som er omtrent 50 % høyere enn hos voksne. Terminal halveringstid for budesonid etter inhalering er omtrent 2,3 timer hos astmatiske barn. Dette er omtrent det samme som hos friske voksne. Arealet under kurven (AUC) etter administrasjon av 256 mikrogram budesonid nesespray er 5,5 nanomol*time/liter hos barn, noe som indikerer en høyere systemisk glukokortikoid-eksponering hos barn enn hos voksne. Ved klinisk anbefalte doser er farmakokinetikken til budesonid proporsjonal med dosen og plasmaeksponering er korrelert til pasientens vekt. Derfor må dette tas hensyn til ved fastsetting av pediatrike doser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologiske studier er det observert klasseeffekter typiske for potente kortikosteroider.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose, karmellosenatrium, vannfri glukose, polysorbat 80, dinatriumedetat, kaliumsorbat, fortynnet saltsyre, rensset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 32 mikrog/dose. Glassbeholder av mørkt glass med dosepumpe. 120 doser.

For 64 mikrog/dose: Glassbeholder av mørkt glass med dosepumpe. 120 doser og 360 (3 x 120 doser) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

32 mikrog/dose: 96-1679

64 mikrog/dose: 96-1680

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

For begge styrkene:

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. april 1998

Dato for siste fornyelse: 3. april 2008

10. OPPDATERINGSDATO

26.10.2022