

27. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dymista, næsespray, suspension (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

 28101

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dymista

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert gram suspension indeholder 1000 mikrogram azelastinhydrochlorid og 365 mikrogram fluticasonpropionat.

En dosis (0,14 g) indeholder 137 mikrogram azelastinhydrochlorid (= 125 mikrogram azelastin) og 50 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En dosis (0,14 g) indeholder 0,014 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Næsespray, suspension (2care4).

Hvid, homogen suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lindring af symptomer på moderat til svær sæsonbetinget og vedvarende allergisk rhinitis, hvor monoterapi med enten intranasal antihistamin eller glukokortikoid ikke vurderes tilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Regelmæssig brug er essentiel for fuld terapeutisk effekt.

Undgå kontakt med øjnene.

**Dosering**

Voksne og unge (12 år og ældre)

Et pust i hvert næsebor to gange daglig (morgen og aften).

Børn under 12 år

Dymista er ikke anbefalet til børn under 12 år, da sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe ikke er fastlagt.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig i denne population.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- og leverfunktion.

**Behandlingsvarighed**

Dymista er egnet til brug i lang tid.

Varigheden af behandlingen bør svare til den periode, hvor patienten er eksponeret for allergener.

**Administrationsmetode**

Dymista næsespray er kun til nasal anvendelse.

**Brugsanvisning**

Forberedelse af sprayen

Flasken skal rystes let i ca. 5 sekunder før brug ved at vende den op og ned, og beskyttelseshætten skal derefter fjernes. Før Dymista næsespray anvendes første gang, skal den forberedes til brug ved at trykke pumpen ned og give slip på den 6 gange. Hvis næsesprayen ikke har været brugt i over 7 dage, skal den forberedes igen ved at trykke pumpen ned en gang og derefter give slip på den.

Brug af sprayen

Flasken skal rystes forsigtigt før brug i ca. 5 sekunder ved at vende bunden op og ned. Beskyttelseshætten kan derefter fjernes.

Efter at have pudset næse sprayes suspensionen en gang op i hvert næsebor, mens hovedet vippes nedad (se billedet). Efter hver brug tørres studsen af, og beskyttelseshætten sættes på igen.



**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner er rapporteret ved post-marketing brug hos patienter, som fik fluticasonpropionat og ritonavir, hvilket resulterede i systemiske virkninger forårsaget af kortikosteroider omfattende Cushings syndrom og binyrebark­suppression. Samtidig brug af fluticasonpropionat og ritonavir skal derfor undgås, med mindre den potentielle nytte for patienten opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Systemiske bivirkninger kan forekomme efter brug af nasale kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved orale kortikosteroider, og de kan individuelt variere mellem patienter og mellem forskellige kortikosteroidpræparater. Potentielle systemiske bivirkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, katarakt, glaukom og i sjældne tilfælde en række psykologiske eller adfærdsmæssige forstyrrelser, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn).

Dymista undergå i vid udstrækning first-pass metabolisme, og derfor er en øget systemisk eksponering sandsynlig efter intranasal fluticasonpropionat hos patienter med svær leversygdom. Dette kan medføre en større hyppighed af systemiske bivirkninger.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

Behandling med højere doser nasale kortikosteroider end de anbefalede kan medføre klinisk signifikant binyrebarksuppression. Hvis der er tegn på, at der anvendes højere doser end den anbefalede, bør yderligere systemisk kortikosteroid behandling overvejes i perioder med stress eller ved planlagt kirurgi.

Generelt bør dosis af intranasale formuleringer af fluticason reduceres til den lavest mulige dosis, der fastholder effektiv kontrol af rhinitis-symptomerne. Højere doser Dymista end den anbefalede (se pkt. 4.2) er ikke blevet undersøgt. Som med alle andre intranasale kortikosteroider bør den samlede systemiske belastning af kortikosteroider tages i betragtning, når der samtidig ordineres andre former for kortikosteroidbehandling.

Væksthæmning er rapporteret hos børn, der er behandlet med nasale kortikosteroider i godkendte doser. Da væksten fortsætter hos unge, anbefales det, at væksten af unge i længerevarende behandling med nasale kortikosteroider monitoreres regelmæssigt. Hvis deres vækst aftager, skal behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere dosis af nasal kortikosteroid til den lavest mulige dosis, der kan fastholde effektiv kontrol med symptomerne.

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Tæt overvågning er påkrævet hos patienter med synsændringer og patienter, der tidligere har haft forhøjet tryk i øjet, glaukom og/eller katarakt.

Hvis der er grund til at tro, at binyrebarkfunktionen er svækket, skal der udvises forsigtighed ved skifte af patienter fra systemisk steroidbehandling til Dymista.

Hos patienter, der har tuberkulose, enhver form for ubehandlet infektion, eller som for nylig er blevet opereret eller skadet i næsen eller munden, skal de mulige fordele ved behandling med Dymista opvejes mod de mulige risici.

Infektioner i de nasale luftveje skal behandles med antibakterielle eller antimykotiske midler, men er ikke en specifik kontraindikation til behandling med Dymista.

Dymista indeholder benzalkoniumchlorid, som kan forårsage irritation af næseslimhinden og bronkospasme.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder er lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat opnået efter intranasal dosering på grund af omfattende first-pass metabolisme og høj systemisk clearance medieret af cytochrom P450 3A4 i tarmen og leveren. Derfor er klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner medieret af fluticasonpropionat usandsynlige.

Et interaktionsstudie med raske frivillige har vist, at ritonavir (højpotent hæmmer af cytochrom P450 3A4) i høj grad kan øge plasmakoncentrationerne af fluticasonpropionat, som resulterer i markant reducerede koncentrationer af serumcortisol. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner er rapporteret ved post-marketing brug hos patienter, som har fået intranasal eller inhaleret fluticasonpropionat og ritonavir, som resulterede i systemiske virkninger forårsaget af kortikosteroid. Det forventes, at samtidig behandling med andre CYP3A4-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Studier har vist, at andre inhibitorer af cytochrom P450 3A4 resulterer i ubetydelige (erythromyin) og mindre (ketoconazol) stigninger i den systemiske eksponering af fluticasonpropionat uden bemærkelsesværdige reduktioner i koncentrationerne af serumcortisol. Alligevel tilrådes forsigtighed ved samtidig administration af en potent cytochrom P450 3A4 inhibitor (f.eks. ketoconazol), da der er potentiale for øget systemisk eksponering af fluticasonpropionat.

Azelastinhydrochlorid

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med azelastinhydrochlorid næsespray. Interaktionsstudier med høje orale doser er blevet udført. De har imidlertid ingen relevans for azelastin næsespray, da de anbefalede nasale doser medfører meget lav systemisk eksponering. Alligevel skal der udvises forsigtighed, når azelastinhydrochlorid gives til patienter, som samtidig tager sedativa eller lægemidler med virkning på centralnervesystemet, idet den sedative virkning kan blive forøget. Alkohol kan også forøge denne virkning (se pkt. 4.7).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

 Der er kun begrænsede data tilgængelige med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af azelastinhydrochlorid og fluticasonpropionat til gravide kvinder. Dymista bør derfor kun bruges under graviditeten, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om nasalt administreret azelastinhydrochlorid/metabolitter eller fluticasonpropionat/metabolitter udskilles i human modermælk. Dymista skal kun bruges under amning, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det nyfødte barn/spædbarnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dymista påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Ved brug af Dymista kan der i enkeltstående tilfælde forekomme træthed, udmattelse, svimmelhed eller svaghed, som også kan skyldes selve sygdommen. I disse tilfælde kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være nedsat. Alkohol kan forstærke denne virkning.

**4.8 Bivirkninger**

En almindelig bivirkning efter administration er dysgeusi, en stof-specifik ubehagelig smag (som ofte skyldes forkert anvendelse, dvs. hovedet holdes for langt bagover under administrationen).

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | ***Meget almindelig*** | ***Almindelig*** | ***Ikke almindelig*** | ***Sjælden*** | ***Meget sjælden*** | ***Ikke kendt*** |
| **Systemorgan-klasse** |  |  |  |  |  |  |
| ***Immunsystemet*** |  |  |  |  | Overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem (ødem i ansigtet eller tungen og hududslæt), bronkospasmer |  |
| ***Nervesystemet*** |  | Hovedpine, dysgeusi (ubehagelig smag), ubehagelig lugt |  |  | Svimmelhed, somnolens (sløvhed, søvnighed) |  |
| ***Øjne\**** |  |  |  |  | Glaukom, øget tryk i øjnene, katarakt | Sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** | Epistaxis  |  | Ubehag i næsen (herunder irritation, stikkende fornemmelse og kløe i næsen)Nysen, nasal tørhed, hoste, tør hals, irritation i halsen  |  | Septal perforation i næsen\*\*, mucosal erosion | Sår i næsen |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |  |  |  | Tør mund | Kvalme |  |
| ***Hud og subkutane væv*** |  |  |  |  | Udslæt, kløe, urticaria |  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet*** |  |  |  |  | Træthed (udmattelse), svaghed (se pkt. 4.7) |  |

\*Et meget lille antal spontane rapporter er blevet identificeret efter en langvarig behandling med intranasal fluticasonpropionat næsespray.

\*\* Septal perforation i næsen er rapporteret efter brug af intranasale kortikosteroider.

Systemiske bivirkninger kan forekomme efter brug af visse nasale kortikosteroider, især når de gives i høje doser i længere perioder (se pkt. 4.4).

Væksthæmning er rapporteret hos børn behandlet med nasale kortikosteroider. Væksthæmning kan også optræde hos unge (se pkt. 4.4).

Osteoporose er set i sjældne tilfælde, når nasale glukokortikoider er blevet administreret i længere tid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Med intranasal administration forventes der ikke nogen overdosering.

Der er ingen tilgængelige data fra patienter vedr. virkningen af akut eller kronisk overdosering med intranasal fluticasonpropionat.

Intranasal administration af 2 mg fluticasonpropionat (10 gange den anbefalede daglige dosis) to gange daglig i syv dage hos raske frivillige personer har ingen effekt på hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-akse-funktionen.

Administration af højere doser end anbefalet over en længere periode kan medføre midlertidig suppression af binyrebarkfunktionen.

Hos disse patienter skal behandling med Dymista fortsætte på en tilstrækkelig dosis til at kontrollere symptomerne. Binyrebarkfunktionen vil genoprettes i løbet af få dage og kan verificeres ved at måle cortisol i plasma.

I tilfælde af overdosering efter utilsigtet oral indtagelse må forstyrrelser i centralnervesystemet (herunder sløvhed, konfusion, koma, takykardi og hypotension) forårsaget af azelastinhydrochlorid forventes baseret på resultaterne i dyrestudier.

Behandling af disse lidelser skal være symptomatisk. Afhængig af den indtagne mængde anbefales ventrikelskylning. Der er ingen kendt antidot.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dekongestanter og andre nasale præparater til topisk anvendelse, kortikosteroider/fluticason kombinationer, ATC-kode: R01AD58.

**Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger**

Dymista indeholder azelastinhydrochlorid og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer og udviser synergistiske virkninger med hensyn til forbedring af symptomerne på allergisk rhinitis og rhinokonjunktivitis.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat er et syntetisk trifluorineret kortikosteroid med meget høj affinitet for glukokortikoidreceptoren og har en potent antiinflammatorisk virkning; det er f.eks. 3-5 gange mere potent end dexamethason til binding af klonet human glukokortikoidreceptor og i genekspressionstest.

Azelastinhydrochlorid

Azelastin, et phtalazinon-derivat, er klassificeret som et potent langtidsvirkende antiallergisk stof med selektive H1-antagonistiske, mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaber. Data fra *in vivo* (prækliniske)- og *in vitro*-studier har vist, at azelastin hæmmer syntesen eller frigørelsen af de kemiske mediatorer, der vides at være involveret i tidlige og sene stadier af allergiske reaktioner, f.eks. leukotriener, histamin, PAF (blodpladeaktiverende faktor) og serotonin.

Lindring af nasale allergisymptomer ses inden for 15 minutter efter administration.

Dymista næsespray

I 4 kliniske studier hos voksne og unge med allergisk rhinitis gav Dymista en signifikant forbedring af nasale symptomer (rhinorrhoea, nasal kongestion, nysen og nasal kløe) i en dosis på et pust to gange daglig i hvert næsebor sammenlignet med placebo, azelastinhydrochlorid alene og fluticasonpropionat alene. Det forbedrede signifikant de oculære symptomer (kløe, tåreflåd/rindende øjne og røde øjne) og patienternes sygdomsrelaterede livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i alle 4 studier.

Sammenlignet med en allerede markedsført fluticasonpropionat næsespray blev symptomforbedringen (50 % reduktion i nasale symptomer) nået signifikant tidligere (3 dage og mere) med Dymista. Dymistas bedre virkning i forhold til fluticasonpropionat­næsespray blev fastholdt i hele det etårige studie hos patienter med kronisk vedvarende allergisk rhinitis og ikke-allergisk/vasomotorisk rhinitis.

I et eksponeringsstudie med ambrosiapollen blev første statistisk signifikante lindring af nasalsymptomer observeret 5 minutter efter administration af Dymista (sammenlignet med placebo). 15 minutter efter administration af Dymista rapporterede 60% af patienter en klinisk relevant reduktion af symptomer med en score på mindst 30%.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intranasal administration af to pust med Dymista i hvert næsebor (548 mikrogram azelastinhydrochlorid og 200 mikrogram fluticasonpropionat) var den gennemsnitlige (± standardafvigelse) højeste plasmaeksponering (Cmax) 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for fluticasonpropionat, og den gennemsnitlige totale eksponering (AUC) var 4.217 ± 2.618 pg/ml\*time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml\*time for fluticasonpropionat. Den mediane tid til højeste eksponering (tmax) efter en enkelt dosis var 0,5 time for azelastin og 1,0 time for fluticasonpropionat.

Systemisk eksponering for fluticasonpropionat var ~50 % højere for Dymista sammenlignet med en allerede markedsført fluticasonpropionatnæsespray. Dymista var sammenlignelig med en allerede markedsført azelastinnæsespray, for så vidt angår systemisk eksponering for azelastin. Der var ingen tegn på farmakokinetiske interaktioner mellem azelastinhydrochlorid og fluticasonpropionat.

Distribution

Fluticasonpropionat har et stort fordelingsvolumen ved steady-state (cirka 318 liter). Plasmaproteinbindingen er 91%.

Fordelingsvolumen for azelastin er høj, hvilket indikerer distribution hovedsagelig i det perifere væv. Proteinbindingsniveauet er ca. 80-90 %. Desuden har begge lægemidler brede terapeutiske vinduer. Derfor er lægemiddel fortrængningsreaktioner usandsynlige.

Biotransformation

Fluticasonpropionat udskilles hurtigt fra det systemiske kredsløb, hovedsagelig ved lever metabolisering til en inaktiv carboxylsyremetabolit, ved hjælp af cytochrom P450 CYP3A4. Når fluticasonpropionat indtages oralt, gennemgår det også en omfattende first-pass metabolisme. Azelastin metaboliseres til *N*-desmethylazelastin via forskellige CYP-isoenzymer, hovedsagelig CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19.

Elimination

Eliminationshastigheden for intravenøst administreret fluticasonpropionat er lineær over doseringsintervallet 250-1.000 mikrogram og er karakteriseret ved en høj plasmaclearance (CL = 1,1 l/min.). De højeste plasmakoncentrationer reduceres med ca. 98 % inden for 3-4 timer, og kun lave plasmakoncentrationer blev forbundet med den terminale halveringstid på 7,8 timer. Den renale clearance af fluticasonpropionat er ubetydelig (< 0,2 %) og mindre end 5 % som carboxylsyremetabolit. Den største eliminationsvej er udskillelse af fluticasonpropionat og dets metabolitter i galden.

Eliminationshalveringstider i plasma efter en enkelt dosis azelastin er ca. 20-25 timer for azelastin og ca. 45 timer for den terapeutisk aktive metabolit *N*-desmethylazelastin. Udskillelse sker hovedsagelig via fæces. Den vedvarende udskillelse af små mængder af dosis i fæces tyder på, at der sker en vis enterohepatisk cirkulation.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Fluticasonpropionat

De fund, der blev gjort i de generelle toksikologiske studier var lig dem, der blev gjort med andre glukokortikoider, og er forbundet med overdreven farmakologisk aktivitet. Disse fund er sandsynligvis ikke relevante for mennesker, som får de anbefalede nasale doser, der resulterer i minimal systemisk eksponering. Der er ikke observeret nogen genotoksisk virkning af fluticasonpropionat i konventionelle genotoksiske undersøgelser. Desuden sås der ingen behandlingsrelaterede stigninger i incidensen af tumorer i to-årige inhalations­studier hos rotter og mus.

I dyrestudier er det påvist, at glukokortikoider inducerer misdannelser, herunder ganespaltning og intrauterin væksthæmning. Sandsynligvis er heller ikke disse fund relevante for mennesker, som får de anbefalede nasale doser, der resulterer i minimal systemisk eksponering (se pkt. 5.2).

Azelastinhydrochlorid

Azelastinhydrochlorid viste intet sensibiliseringspotentiale hos marsvin. Azelastin viste intet genotoksisk potentiale i en række *in vitro*- og *in vivo*-test, og der sås heller ikke noget karcinogent potentiale hos rotter eller mus. Hos han- og hunrotter medførte azelastin i orale doser over 3 mg/kg/dag et dosisrelateret fald i fertilitetsindekset; der blev ikke fundet nogen stofrelaterede forandringer i de reproduktive organer hos hverken han- eller hunrotter i kroniske toksicitetsstudier. Embryotoksiske og teratogene virkninger i rotter, mus og kaniner sås kun ved maternelt toksiske doser (f.eks. misdannelser i skelettet blev observeret hos rotter og mus ved doser på 68,6 mg/kg/dag).

Dymista næsespray, suspension
Toksicitetsstudier med gentagen intranasal dosering hos rotter i en periode på op til 90 dage og hos hunde i 14 dage med Dymista viste ingen nye bivirkninger sammenlignet med de individuelle komponenter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Glycerol (E422)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Carmellosenatrium

Polysorbat 80 (E433)

Benzalkoniumchlorid

Phenylethylalkohol

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

25 ml flasken med 23 g suspension: 2 år.

Efter ibrugtagning: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvet type 1-glasflaske med en spraypumpe, en nasal polypropylen applikator (aktuator) og en støvhætte indeholdende 6,4 g (mindst 28 doser) eller 23 g (mindst 120 doser) suspension.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 60016

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 27. februar 2025