

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duonasa 125 mikrogrammaa + 50 mikrogrammaa/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra suspensiota sisältää 1 000 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia ja 365 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Yksi pumpunpainallus (0,14 g) sisältää 137 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia (joka vastaa 125 mikrogrammaa atselastiinia) ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi pumpunpainallus (0,14 g) sisältää 0,014 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Valkoinen, homogeeninen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan oireiden lievittäminen, kun hoito nenän kautta otettavalla antihistamiinilla tai glukokortikoidilla yksinään ei riitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkettä on käytettävä säännöllisesti täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi.

Lääkkeen joutumista silmiin on vältettävä.

Aikuiset ja nuoret (12 vuotta täyttäneet)

Yksi pumpunpainallus kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin).

Alle 12-vuotiaat lapset

Duonasa-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

lääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa tässä potilasryhmässä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tietoa ei ole saatavana valmisteen käytöstä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Hoidon kesto

Duonasa soveltuu pitkäaikaiseen käyttöön.

Hoidon keston tulee vastata allergenialtistuksen kesto.

Antotapa

Duonasa on tarkoitettu annettavaksi vain nenään.

Käyttöohjeet

Nenäsumutepullon valmistelu käyttöön

Pulloa on ravistettava varovasti ennen käyttöä noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin. Tämän jälkeen irrotetaan suojakorkki. Duonasa-nenäsumutepullo on valmisteltava käyttöön ennen ensimmäistä käyttökertaa painamalla pumpu pohjaan ja vapauttamalla se 6 kertaa.

Jos Duonasa-nenäsumute on ollut käyttämättä yli 7 päivän ajan, nenäsumutepullo on valmisteltava uudelleen ravistelemalla sitä ensin varovasti noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä ylösalaisin ja sen jälkeen poistamalla suojakorkki ja painamalla pumpu pohjaan ja vapauttalla se yhden kerran.

Nenäsumutteen käyttö:

Nenä niistetään, ja sen jälkeen yksi pumpunpainallus annostellaan kumpaankin sieraimen päätä eteenpäin kallistaen (ks. kuva). Käytön jälkeen pullon kärki pyyhitään ja suojakorkki laitetaan takaisin paikalleen.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka ovat aiheuttaneet systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaislamaa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos mahdollinen hyöty on kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

Nenän kautta otettavilla kortikosteroidivalmisteilla saattaa olla systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkäaikaisesti. Näitä vaikutuksia esiintyy paljon epätodennäköisemmin kuin suun kautta otettavia kortikosteroideja käytettäessä, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteita käytettäessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat mm. Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat piirteet, lisämunuaislama, pituuskasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, kaihi, glaukooma ja harvinaisemmissa tapauksissa erilaiset psykologiset vaikutukset tai käyttäytymisen muutokset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, univaikeudet, ahdistuneisuus, masentuneisuus ja aggressiivisuus (erityisesti lapsilla).

Jos potilaalla on vaikea maksasairaus, nenän kautta otetun flutikasonipropionaatin systeeminen altistus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska Duonasan alkureitin metabolia on runsasta. Tällöin systeemiset haittatapahtumat voivat olla yleisempiä.

Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Suositusannoksia suurempien nenän kautta otettavien kortikosteroidiannosten käyttö voi aiheuttaa kliinisesti merkittävää lisämunuaislamaa. Jos on näyttöä suositusannoksia suurempien annosten käytöstä, systeemisen kortikosteroidin lisäämistä hoitoon stressitilanteissa tai elektiivisten leikkausten yhteydessä on harkittava.

Yleensä nenän kautta otettavien flutikasonivalmisteiden annosta tulee pienentää pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla nuhaoireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Suositusannosta (ks. kohta 4.2) suurempia Duonasa-annoksia ei ole tutkittu. Kuten muitakin nenän kautta otettavia kortikosteroidivalmisteita käytettäessä, systeeminen kortikosteroidien kokonaisaltistus on otettava huomioon, jos potilaalle määrätään samanaikaisesti käytettäväksi muita kortikosteroidilääkemuotoja.

Nenän kautta otettavien kortikosteroidien myyntiluvan mukaisia annoksia saaneilla lapsilla on ilmoitettu esiintyneen pituuskasvun hidastumista. Koska myös nuoret edelleen kasvavat pituutta, heidänkin kasvuaan on suositeltavaa seurata säännöllisesti, jos he käyttävät nenän kautta otettavia kortikosteroideja pitkäaikaisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen niin, että tavoitteena on nenän kautta otettavan kortikosteroidiannoksen pienentäminen pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Potilasta on seurattava tarkasti, jos hänellä ilmenee näköaistin muutoksia tai jos hänellä on aiemmin esiintynyt kohonnutta silmänpainetta, glaukoomaa ja/tai kaihia.

Jos on syytä epäillä lisämunuaistoiminnan heikentyneen, varovaisuus on tarpeen, kun potilas siirtyy systeemisestä steroidihoidosta Duonasa-lääkkeen käyttöön.

Jos potilaalla on tuberkuloosi tai mikä tahansa hoitamaton infektio, tai jos hän on toipumassa hiljattaisesta nenä- tai suuleikkauksesta tai -vammasta, Duonasa-hoidon mahdollisia hyötyjä on arvioitava mahdollisiin riskeihin nähden.

Nenän hengitystieinfektiot tulee hoitaa bakteeri- tai sienilääkkeillä, mutta ne eivät ole varsinainen vasta-aihe Duonasa-hoidolle.

Duonasa sisältää bentsalkoniumkloridia. Saattaa aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä nenän limakalvon turvotusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonipropionaatti

Normaalitilanteissa plasman flutikasonipropionaattipitoisuus jää pieneksi, kun valmiste otetaan nenän kautta, koska sytokromi P450 3A4:n välityksellä suolistossa ja maksassa tapahtuva alkureitin metabolia on runsasta ja systeeminen puhdistuma suurta. Siksi kliinisesti merkittävät, flutikasonipropionaattivälitteiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) voi suurentaa flutikasonipropionaattipitoisuutta plasmassa voimakkaasti, jolloin seerumin kortisolipitoisuus vastaavasti pienenee huomattavasti. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen nenän kautta otettavaa tai inhaloitavaa flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka ovat aiheuttaneet systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia. Yhteiskäytön myös muiden CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän

käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittava iikutusten riski. Tällöin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittava iikutusten varalta.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että muut sytokromi P450 3A4:n estäjät suurentavat systeemistä flutikasonipropionaattialtistusta vain merkityksettömän vähän (erytromysiini) tai hyvin vähän (ketokonatsoli), eikä niihin liity merkittävää seerumin kortisolipitoisuuden pienenemistä. Varovaisuus on silti tarpeen, jos voimakkaita sytokromi P450 3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia) käytetään samanaikaisesti, koska systeemisen flutikasonipropionaattialtistuksen suurenemisen mahdollisuus on olemassa.

Atselastiinihydrokloridi

Nimenomaan atselastiinihydrokloridinäsäsumutetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suuria suun kautta otettavia annoksia. Näiden tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olennaisia atselastiininäsäsumutteen kannalta, koska nenän kautta otettavien suositusannosten käyttö aikaansaa huomattavasti pienemmän systeemisen altistuksen. Varovaisuus on silti tarpeen, kun atselastiinihydrokloridia annetaan samanaikaisesti sedatiiveja tai keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä käyttävälle potilaalle, koska sedatiivinen vaikutus voi tällöin voimistua. Myös alkoholi voi voimistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.7).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa tietoa on saatavana vain vähän (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Duonasa-nenäsumutetta saa siksi käyttää raskauden aikana vain, jos odotettava hyöty on mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä suurempi (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nenän kautta otettu atselastiinihydrokloridi, flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit äidinmaitoon. Duonasa saa käyttää imetyksen aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti vauvalle aiheutuva haitta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Duonasa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yksittäistapauksissa Duonasan käytön yhteydessä voi ilmetä väsymystä, uupumusta, voimakasta voipumusta, huimausta tai heikotusta, mutta ne voivat johtua myös hoidettavasta sairaudesta. Tällöin potilaan kyky ajaa autoa ja käyttää koneita voi olla heikentynyt. Alkoholi voi voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Makuhäiriöt ovat yleisiä lääkkeen ottamisen jälkeen, koska lääke maistuu pahalta (tämä johtuu yleensä väärästä lääkkeenottotavasta eli pään kallistamisesta taaksepäin).

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisyys/ Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleiset</i>	<i>Yleiset</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	<i>Harvinaiset</i>	<i>Hyvin harvinaiset</i>	<i>Yleisyys tuntematon</i>
--------------------------------------	---------------------------------	-----------------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------

Immuunijärjestelmä					Yliherkkyyss-reaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot; angioedeema (kasvojen tai kielen turvotus ja ihottuma); bronkospasmi	
Hermosto		Päänsärky, makuhäiriö (paha maku suussa), paha haju			Huimaus, uneliaisuus (tokkuraisuus, unisuus)	
Silmät*					Glaukooma, suurentunut silmänpaine, kaihi	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenä-verenvuoto		Nenävaivat (kuten nenän ärsytys, pistely, kutina), aivastelu, nenän kuivuus, yskä, kurkun kuivuus, kurkun ärsytys		Nenän väliseinän perforaatio**, limakalvon rikkeymä	Nenän haavaumat
Ruoansulatuselimistö				Suun kuivuus	Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudokset					Ihottuma, kutina, urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Väsymys (uupumus, voimakas voipumus), heikotus (ks. kohta 4.7)	

* Hyvin pieni määrä spontaaneja raportteja silmähaitoista, jotka ovat ilmenneet nenän kautta otettavan flutikasonipropionaatin pitkäaikaisen käytön jälkeen, on rekisteröity.

** Nenän väliseinän perforaatiota on ilmoitettu esiintyneen nenän kautta otettavien kortikosteroidivalmisteiden käytön jälkeen.

Joillakin nenän kautta otettavilla kortikosteroidivalmisteilla saattaa ilmetä systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Nenän kautta otettavia kortikosteroideja saaneilla lapsilla on ilmoitettu esiintyneen pituuskasvun hidastumista. Pituuskasvun hidastuminen on mahdollista myös nuorilla (ks. kohta 4.4).

Osteoporoosia on havaittu harvinaisissa tapauksissa, joissa nenän kautta otettavia kortikosteroidivalmisteita on käytetty pitkäaikaisesti.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostusreaktioita ei odoteta ilmenevän, jos lääkettä otetaan nenän kautta.

Nenän kautta käytettävän flutikasonipropionaatin aiheuttamista akuutin tai kroonisen yliannostuksen vaikutuksista potilaisiin ei ole tietoa.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 2 mg flutikasonipropionaattia nenään (10 kertaa suositeltu vuorokausiannos) kahdesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, sillä ei ollut vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaan.

Suosittelua suurempien annosten pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää lisämunuaisten toimintaa väliaikaisesti.

Tällaisia annoksia käyttäneillä potilailla Duonasa-hoitoa tulee jatkaa annoksella, joka on riittävän suuri pitääkseen oireet hallinnassa – lisämunuaisten toiminta palautuu muutamassa päivässä, mikä voidaan varmistaa määrittämällä plasman kortisolipitoisuus.

Jos lääkettä otetaan vahingossa yliannos suun kautta, eläinkokeiden tulosten perusteella on odotettavissa atselastiinihydrokloridista johtuvia keskushermoston häiriöitä (mm. uneliaisuus, sekavuus, kooma, takykardia ja verenpaineen lasku).

Näitä häiriöitä on hoidettava oireenmukaisesti. Mahahuuhtelun tekeminen voi olla suositeltavaa, ja sen tarpeellisuus riippuu siitä, paljonko lääkettä on nielty. Tunnettua vastaläkettä ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet; kortikosteroidit, sis. yhdistelmävalmisteet / flutikasoni
ATC-koodi: R01AD58

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Duonasa sisältää atselastiinihydrokloridia ja flutikasonipropionaattia, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit ja synergistisiä vaikutuksia allergisen nuhan ja rinokonjunktiviitin oireiden lievittämisessä.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatti on synteettinen trifluorattu kortikosteroidi, joka sitoutuu hyvin voimakkaasti glukokortikoidireseptoriin ja jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus, esim. 3–5 kertaa voimakkaampi kuin deksametasonilla ihmisen kloonatun glukokortikoidireseptorin avulla tehdyissä sitoutumis- ja geeniekspressiomäärytyksissä.

Atselastiinihydrokloridi

Atselastiini on pitkävaikutteinen voimakas antiallerginen flalatsinonijohdannainen, jolla on selektiivisiä H_1 -reseptoriantagonistin ominaisuuksia sekä syöttösoluja stabiloivia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia. *In vivo*- (prekliinistä) ja *in vitro* -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella atselastiini estää allergisten reaktioiden varhaiseen ja myöhäiseen vaiheeseen osallistuvien kemiallisten välittäjäaineiden, kuten leukotrieenien, histamiinin, verihutaleita aktivoivan tekijän (PAF) ja serotoniinin, muodostumista ja vapautumista.

Nenän allergiaoireet alkavat lievittyä 15 minuutin kuluessa lääkkeenotosta.

Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävä nenäsumute

Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävää nenäsumutetta on tutkittu neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui allergista nuhaa sairastavia aikuisia ja nuoria. Tutkimuksissa lääkettä annosteltiin yksi pumpunpainallus kumpaankin sieraimen kahdesti vuorokaudessa, ja sen todettiin lievittäneen nenäoireita (nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu ja nenän kutina) merkitsevästi lumelääkkeeseen, pelkkään atselastiinihydrokloridiin ja pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna. Se myös lievitti silmäoireita (silmien kutina, vuoto/vetistäminen ja punoitus) ja paransi potilaiden sairauteen liittyvää elämänlaatua (RQLQ-rinokonjuktiviittielämänlaatukysely) merkitsevästi kaikissa neljässä tutkimuksessa.

Huomattava oireiden lievittyminen (nenäoireiden vaikeusasteen 50 %:n väheneminen) saavutettiin merkitsevästi aiemmin (3 päivää tai enemmän) kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävän nenäsumutteen vaikutus säilyi flutikasonipropionaattinenäsumutteen vaikutusta tilastollisesti merkitsevästi parempana koko yksivuotisen tutkimuksen ajan potilailla, joilla oli jatkuva, krooninen allerginen nuha ja ei-allerginen/vasomotorinen nuha.

Tuoksukin siitepölyllä tehdyssä allergeenialtistuskammiotutkimuksessa havaittiin ensimmäinen tilastollisesti merkitsevä nenäoireiden lieventyminen 5 minuutin kuluttua atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävän nenäsumutteen annosta (verrattuna lumelääkkeeseen). 15 minuutin kuluttua atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävän nenäsumutteen annosta 60 % potilaista raportoi oireiden pistemäärän vähentyneen kliinisesti merkittävästi, vähintään 30 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävää nenäsumutetta suihkutettiin kahdesti kumpaankin sieraimen (548 mikrog atselastiinihydrokloridia ja 200 mikrog flutikasonipropionaattia), huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli keskimäärin (\pm keskihajonta) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml atselastiinin osalta ja $10,3 \pm 3,9$ pg/ml flutikasonipropionaatin osalta, ja keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) oli $4\,217 \pm 2\,618$ pg/ml*h atselastiinin osalta ja $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*h flutikasonipropionaatin osalta. Kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani oli 0,5 tuntia atselastiinin osalta ja 1,0 tuntia flutikasonipropionaatin osalta.

Systeeminen flutikasonipropionaattialtistus oli atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävää nenäsumutetta käytettäessä noin 50 % suurempi kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Systeeminen atselastiinialtistus oli vastaava atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävää nenäsumutetta käytettäessä ja

markkinoilla olevaa atselastiininäsumutetta käytettäessä. Näyttöä atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei todettu.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatin vakaan tilan jakautumistilavuus on suuri (noin 318 litraa). Lääkeaineesta 91 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Atselastiinin jakautumistilavuus on suuri, mikä viittaa siihen, että se hakeutuu pääasiassa ääreiskudoksiin. 80–90 % lääkeaineesta sitoutuu proteiineihin. Lisäksi kummankin lääkkeen terapeuttinen ikkuna on leveä. Korvautumisreaktiot ovat siksi epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti isosta verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksassa inaktiiviseksi karboksyylihiappometaboliitiksi sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymin välityksellä. Myös niellyn flutikasonipropionaatin alkureitin metabolia on runsasta. Atselastiini metaboloituu N-desmetyyliatselastiiniksi eri CYP-isoentsyymien, pääasiassa CYP3A4:n, CYP2D6:n ja CYP2C19:n kautta.

Eliminaatio

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminaationopeus on lineaarinen 250–1 000 mikrogramman annosvälillä ja sen plasmapuhdistuma on suuri (CL = 1,1 l/min). Huippupitoisuus plasmassa pienenee noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa, ja 7,8 tunnin terminaaliseen puoliintumisaikaan liittyy vain pieniä pitoisuuksia plasmassa. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on hyvin vähäinen (< 0,2 %), ja alle 5 % poistuu karboksyylihiappometaboliittina munuaisten kautta. Suurin osa annoksesta eliminoituu erittymällä sappeen flutikasonipropionaattina ja sen metaboliitteina.

Atselastiinikerta-annoksen jälkeen atselastiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 20–25 tuntia, ja terapeuttisesti aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliatselastiinin, noin 45 tuntia. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteeseen. Pienten lääkemäärien viivästynyt erittyminen ulosteeseen viittaa siihen, että enterohepaattista kiertoa voi tapahtua jonkin verran.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Flutikasonipropionaatti

Yleistä toksisuutta koskevien tutkimusten löydökset olivat samankaltaiset kuin muiden glukokortikoidien yhteydessä havaitut, ja ne liittyivät liian suurten annosten farmakologiseen vaikutukseen. Nämä löydökset eivät kuitenkaan todennäköisesti ole olennaisia, kun suositeltuja annosten kautta otettavia annoksia annetaan ihmisille, koska annokset aiheuttavat hyvin vähäisen systeemisen altistuksen. Konventionaalisissa genotoksisuuskokeissa flutikasonipropionaatilla ei ole havaittu olevan genotoksisia vaikutuksia. Kasvainten ilmaantuvuuden ei myöskään havaittu suurentuneen hoidon vuoksi kaksi vuotta kestäneissä inhalaatiomuotoa koskeneissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

Eläinkokeissa glukokortikoidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia, kuten suulakihalkioita ja sikiöiden kasvun hidastumista. Nämäkin löydökset eivät kuitenkaan todennäköisesti ole olennaisia, kun suositeltuja annosten kautta otettavia annoksia annetaan ihmisille, koska annokset aiheuttavat hyvin vähäisen systeemisen altistuksen (ks. kohta 5.2).

Atselastiinihydrokloridi

Atselastiinihydrokloridilla ei havaittu herkistäviä ominaisuuksia marsuilla tehdyissä kokeissa. Atselastiinilla ei havaittu genotoksisia ominaisuuksia *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa eikä karsinogeenisia ominaisuuksia rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa. Kun atselastiinia annettiin koiras- ja naarasrotille suun kautta yli 3 mg/kg/vrk, niiden hedelmällisyysindeksi heikkeni annoksesta riippuvasti. Koiraiden ja naaraiden sukupuolielimissä ei havaittu lääkeaineeseen liittyviä muutoksia pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa. Rotilla, hiirillä ja kaniineilla ilmeni kuitenkin alkiotoksisuutta ja teratogeenisiä vaikutuksia, mutta vain emoilte toksisilla annoksilla (esim. luuston epämuodostumia havaittiin rotilla ja hiirillä, kun annos oli 68,6 mg/kg/vrk).

Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävä nenäsumute

Kun atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmää sisältävää nenäsumutetta annettiin nenän kautta rotille enintään 90 vuorokauden ajan ja koirille 14 vuorokauden ajan toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo ilmennyt, kun valmisteeseen vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Glyseroli (E 422)
Mikrokiteinen selluloosa
Karmelloosinatrium
Polysorbaatti 80
Bentsalkoniumkloridi
Fenylyietyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avatun pullon kesto aika (ensimmäisen käyttökerran jälkeen): 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Meripihkanvärinen, tyyppin I lasista valmistettu pullo, jossa on suihkepumppu, polypropyleenistä valmistettu nenäkappale (laukaisin) ja suojakorkki. Pullo sisältää 23 g (riittää vähintään 120 pumpunpainallukseen) suspensiota.

Pakkauskoost:

1 pullo, jossa on 23 g suspensiota 25 ml:n pullossa (riittää vähintään 120 pumpunpainallukseen).

Monipakkaus, jossa on 69 g (kolme 23 g:n pulloa, joista jokainen riittää vähintään 120 pumpunpainallukseen) nenäsumutetta, suspensiota.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

39964

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duonasa 125 mikrogram + 50 mikrogram/sprayning nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

En sprayning (0,14 g) innehåller 0,014 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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 administreringsätt

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

Duonasa 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

Duonasa lämpar sig för långvarig användning.
Behandlingens längd bör överensstämja med perioden av allergenexponering.

Administreringsätt

Duonasa är endast avsedd för nasal användning.

Instruktioner för användning

Förberedelse av sprayflaskan:

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

Om det har gått mer än sju dagar sedan Duonasa användes, ska den återaktiveras genom att först skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder genom att vända den upp och ned några gånger, skyddslocket sedan tas av och pumpen slutligen tryckas ned och släppas en gång.

Användning av sprayen:

Snyt näsan och spraya en gång i vardera näsborren samtidigt som du håller huvudet 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 marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som behandlats med flutikasonpropionat och ritonavir, vilka resulterat i systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir bör därför undvikas, såvida inte den möjliga nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroider (se avsnitt 4.5).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Denna systempåverkan är betydligt mindre sannolik vid intranasal behandling än då kortikosteroider administreras peroralt, och påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, 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).

Duonasa genomgår omfattande förstapassagemetabolism. Den systemiska exponeringen orsakad av intranasalt flutikasonpropionat hos patienter med grav leversjukdom är således sannolikt högre än vanligt. Detta kan leda till en högre frekvens av systembiverkningar.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

Behandling med nasala kortikosteroider i doser som överstiger de rekommenderade doserna kan leda till kliniskt signifikant binjuresuppression. Om det finns belegg för att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av perorala kortikosteroider övervägas under perioder av stress eller inför elektiva kirurgiska ingrepp.

I allmänhet ska dosen intranasalt flutikasonpreparat minskas till den lägsta dos som förmår bibehålla en effektiv symtomkontroll av riniten. Högre doser än den rekommenderade (se avsnitt 4.2) har inte testats för Duonasa. I likhet med alla intranasala kortikosteroider, ska den totala bördan av systemiska kortikosteroider beaktas när andra typer av kortikosteroider ordinerar samtidigt.

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

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal 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 topikala kortikosteroider.

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

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från behandling med systemiskt verkande kortikosteroider till Duonasa och särskilt om det kan antas att binjurfunktionen 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 en behandling med Duonasa 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 en behandling med Duonasa.

Duonasa 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 en höggradig förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie som utfördes med flutikasonpropionat hos friska individer, visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4 hämmande läkemedel) ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Efter marknadsintroduktion har fall gällande kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner hos patienter som behandlats med intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat och ritonavir rapporterats. Dessa fall har lett till systemiska kortikosteroideffekter. Samtidig behandling med andra CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas också öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen

ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar orsakade av kortikosteroider.

Studier har visat att andra cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel kan ge en försumbar (erytromycin) eller liten (ketokonazol) ökning av den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat, utan någon nämnvärd ökning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet bör ändå iaktas vid samtidig administrering av potenta cytokrom P450 3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol), eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för flutikasonpropionat.

Azelastinhydroklorid

Inga specifika interaktionsstudier med nässpray som innehåller azelastinhydroklorid har utförts. Interaktionsstudier med höga orala doser har utförts. Dessa är emellertid inte relevanta för azelastin i form av nässpray, eftersom de rekommenderade nasala doserna leder till en mycket lägre systemisk exponering. Försiktighet bör dock iaktas vid administrering av azelastinhydroklorid till patienter som samtidigt tar sedativa medel eller läkemedel som inverkar på det centrala nervsystemet, eftersom den sedativa effekten kan förstärkas. Alkohol kan också förstärka denna effekt (se avsnitt 4.7).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns endast 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. Duonasa 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/dess metaboliter eller flutikasonpropionat/dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Duonasa ska användas under amning enbart om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för det nyfödda/ammande barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Duonasa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I enstaka fall kan trötthet, utmattnings, uttalad orkeslöshet, yrsel eller svaghet, som också kan orsakas av själva sjukdomen, förekomma vid användning av Duonasa. 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).

Biverkningarna i följande tabell anges enligt organsystemklassificering och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens/ Organsystem	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Immunsystem- sjukdomar</i>					Överkänslig- hetsreaktioner inklusive	

					anafylaktiska reaktioner, angioödem (ödem i ansikte eller på tungan och hudutslag), bronkospasm	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, dysgeusi (obehaglig smak i munnen), obehaglig lukt			Yrsel, somnolens (dåsighet, sömnhighet)	
Ögon*					Glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Epistaxis		Näsbesvär (såsom irritation i näsan, stickningar, klåda), nysningar, torr näsa, hosta, torrt svalg, irritation i svalget		Perforation av nässeptum**, slemhinneerosion	Sår i näsan
Magtarmkanalen				Muntorrhet	Illamående	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad					Utslag, klåda, urtikaria	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället					Trötthet (utmattning, uttalad orkeslöshet), svaghet (se avsnitt 4.7)	

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

** Perforation av nässeptum 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:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.

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-binjure-axeln) funktion.

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

Hos dessa patienter bör behandling med Duonasa fortsätta med en dos tillräcklig för att kontrollera symtomen. Binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, och kan verifieras genom en mätning av plasmakortisolhalten.

I händelse av överdosering efter oavsiktligt peroralt intag kan, på basen av djurförsök, azelastinorsakade störningar i det centrala nervsystemets funktion (inklusive dåsighet, förvirring, koma, takykardi och hypotension) förväntas.

Behandlingen av dessa tillstånd ska vara symptomatisk. 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 farmakodynamisk effekt

Duonasa innehåller azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat, som har olika verkningsmekanismer och visar synergistiska effekter när det gäller förbättring av symptom på allergisk rinit och rinokonjunktivit.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat är en syntetisk trifluorerad 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 genexpressionsanalyser på klonad human glukokortikoidreceptor.

Azelastinhydroklorid

Azelastin, ett ftalazinonderivat, klassificeras som en potent långverkande anti-allergen substans med selektiva H_1 -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.

Nässpray med en kombination av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat

I fyra kliniska studier hos vuxna och ungdomar med allergisk rinit förbättrade en sprayning med ett kombinationspreparat innehållande azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat i vardera näsborren två gånger dagligen signifikant de nasala symtomen (bestående av rinorré, nästäppa, nysning och näsklåda) jämfört med antingen placebo, azelastin eller flutikasonpropionat ensamt. Detta preparat uppvisade en signifikant förbättring av okulära symtom (bestående av klåda, rinnande ögon och röda ögon) och av patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i samtliga fyra studier.

Jämfört med en godkänd nässpray med flutikasonpropionat uppnåddes substantiell symtomförbättring (50 % minskning av nässymtomens svårighetsgrad) signifikant tidigare (tre dagar eller mer) med kombinationsnässprayen innehållande azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat. Den statistiskt sett betydligt bättre effekten 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 lindring av nässymtomen 5 minuter efter administration av kombinationsnässprayen innehållande azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat (jämfört med placebo). Vid 15 minuter efter administration 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) 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 en kombinationsspray innehållande azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat, och en godkänd nässpray med flutikasonpropionat. Kombinationsprayen 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 stor 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 läkemedelsdisplacementreaktioner 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 allmänna toxicitetsstudier motsvarade dem 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 ökning av incidensen av tumörer vid 2-åriga inhalationsstudier på råttor och mus.

I djurstudier har glukokortikoider visat sig framkalla missbildningar, såsom 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 på mer än 3,0 mg/kg/dag en dosrelaterad minskning av fertilitetsindex. I kroniska toxicitetsstudier kunde inga effekter på reproduktionorganen relaterade till substansen konstateras hos någotdera av könen. Hos råttor, mus och kanin uppträdde dock embryotoxiska och teratogena effekter, men endast efter doser som var toxiska för moderdjuren (till exempel skelettmissbildningar hos mus och råttor vid doser om 68,6 mg/kg/dag).

Nässpray med en kombination av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Glycerol (E 422)
Mikrokristallin cellulosa
Karmellosnatrium
Polysorbat 80
Bensalkoniumklorid
Fenyletylalkohol
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet i öppnad flaska (efter första användning): 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av typ I glas försedd med spraypump, en näsapplicator av polypropylen och ett skyddslock. Flaskan innehåller 23 g (ger åtminstone 120 sprayningar) suspension.

Förpackningsstorlekar:

1 flaska med 23 g suspension i en 25 ml flaska (ger åtminstone 120 sprayningar).

Flerpack med 69 g (tre flaskor med 23 g suspension, som var och en ger åtminstone 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

39964

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2023