

# Dymista® Nasenspray

MEDA Pharma GmbH

## **Zusammensetzung**

*Wirkstoffe:* Azelastini hydrochloridum, Fluticasoni propionas.

*Hilfsstoffe:* Antiox.: Dinatrii edetas (E385); Conserv.: Benzalkonii chloridum; Excip. ad suspensionem.

## **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

1 g Suspension enthält 1 mg Azelastinhydrochlorid und 0,365 mg Fluticasonpropionat.

Ein Sprühstoss (0,14 g) enthält 0,14 mg Azelastinhydrochlorid und 0,05 mg Fluticasonpropionat.

Ein Sprühstoss (0,14 g) enthält 0,014 mg Benzalkoniumchlorid.

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Symptomatische Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis und Rhinokonjunktivitis.

## **Dosierung/Anwendung**

Dymista Nasenspray ist nur zur nasalen Verabreichung bestimmt.

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Ein Sprühstoss in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends).

*Dauer der Behandlung*

Die Dauer der Behandlung mit Dymista sollte der Dauer der Exposition gegenüber dem Allergen entsprechen. Die übliche Anwendungsdauer bei der akuten allergischen Rhinitis und Rhinokonjunktivitis beträgt 2 Wochen.

*Spezielle Dosierungsanweisungen*

*Kinder unter 12 Jahren*

Die Anwendung von Dymista Nasenspray bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden.

*Jugendliche über 12 Jahren*

Bei Jugendlichen, welche eine länger dauernde Behandlung mit nasal verabreichten Kortikosteroiden erhalten, sollte das Wachstum regelmässig überprüft werden. Bei verlangsamtem Wachstum sollte die Behandlung überprüft werden mit dem Ziel, die Dosis des intranasalen Kortikosteroids möglichst auf die kleinste noch wirksame Dosis zu reduzieren.

*Ältere Patienten*

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Nieren- oder leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

## **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Systemische Effekte von nasalen Kortikosteroiden können besonders dann auftreten, wenn diese in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verwendet wurden. Diese Effekte sind jedoch weit weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden und können von Patient zu Patient sowie zwischen verschiedenen Kortikosteroid-haltigen Arzneimitteln variieren. Mögliche systemische Effekte sind Cushing-Syndrom, cushingoide Gesichtszüge, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschliesslich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühl, Depression oder Aggression (insbesondere bei Kindern).

Bei Patienten mit Veränderungen des Sehvermögens oder mit erhöhtem Augendruck, Glaukom und/oder Katarakt in der Krankengeschichte ist eine engmaschige Überwachung angezeigt.

Besteht Grund zu der Annahme, dass die Nebennierenfunktion eingeschränkt ist, muss die Umstellung des Patienten von einer systemischen Kortikosteroid-Therapie auf Dymista Nasenspray mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten, die an Tuberkulose oder unbehandelten Infektionen jeglicher Art leiden oder bei denen

vor Kurzem ein chirurgischer Eingriff oder eine Verletzung im Nasen-Mund-Raum stattgefunden hat, sind der mögliche Nutzen und das mögliche Risiko der Behandlung mit Dymista Nasenspray gegeneinander abzuwägen.

Infektionen der Nasenwege sollten angemessen behandelt werden, stellen aber keine spezifische Kontraindikation zur Behandlung mit Dymista Nasenspray dar.

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid, das reizen und Hautreaktionen hervorrufen kann.

#### *Ritonavir*

Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir wird aufgrund des Risikos einer verstärkten systemischen Exposition gegenüber Fluticason nicht empfohlen (siehe «Interaktionen»).

### **Interaktionen**

#### *Fluticasonpropionat*

##### *Wirkung anderer Arzneimittel auf Fluticasonpropionat*

Bei der Verabreichung von Fluticasonpropionat an Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die hoch potente Inhibitoren des Cytochrom-P450 3A4-Systems darstellen (z.B. Proteasehemmer wie Ritonavir), ist Vorsicht geboten. In einer Wechselwirkungsstudie mit intranasalem Fluticasonpropionat an gesunden Probanden führte die Gabe von 100 mg Ritonavir zweimal täglich zu einer vielhundertfachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat und in der Folge zu erheblich reduzierten Serumcortisolspiegeln. Es wurden Fälle von Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression gemeldet. Diese Kombination ist zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen»).

Andere Cytochrom-P450 3A4-Inhibitoren führen zu vernachlässigbaren (Erythromycin) bzw. leichten (Ketoconazol) Zunahmen der systemischen Exposition gegenüber Fluticasonpropionat ohne merkliche Abnahme der Serumcortisolspiegel.

In den durchgeführten Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien zeigte sich kein signifikanter Effekt von Terfenadin und Erythromycin auf die Pharmakokinetik von Fluticasonpropionat.

##### *Wirkung von Fluticasonpropionat auf andere Arzneimittel*

In den durchgeführten Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien zeigte sich kein signifikanter Effekt von Fluticasonpropionat auf die Pharmakokinetik von Terfenadin und Erythromycin.

#### *Azelastinhydrochlorid*

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit Azelastinhydrochlorid-haltigem Nasenspray durchgeführt. Wechselwirkungsstudien mit hohen oralen Dosen wurden durchgeführt. Diese sind jedoch beim Azelastin-haltigen Nasenspray kaum von Relevanz, da die nasale Anwendung in der empfohlenen Dosierung nur eine minimale systemische Exposition mit sich bringt.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat bei Schwangeren vor. Dymista Nasenspray darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig (siehe «Präklinische Daten»).

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob nasal appliziertes Azelastinhydrochlorid bzw. seine Metaboliten oder Fluticasonpropionat bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine Anwendung während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Dymista Nasenspray kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

In Studien wurden Einzelfälle mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Schwindel oder Kraftlosigkeit beobachtet. Alkohol oder psychotrope Medikamente können diese Wirkung verstärken.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Nach der Anwendung kommt es häufig zu Dysgeusie, einer substanzspezifischen unangenehmen Geschmacksempfindung (oft infolge eines Fehlers bei der Anwendung, nämlich wenn z.B. der Kopf bei der Verabreichung zu weit nach hinten geneigt wird).

Systemische Effekte von nasalen Kortikosteroiden können besonders dann auftreten, wenn diese in hohen Dosen über einen langen Zeitraum angewendet wurden.

Die unerwünschten Wirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $< 1/10$  bis  $\geq 1/100$ ), gelegentlich ( $< 1/100$  bis  $\geq 1/1'000$ ), selten ( $< 1/1000$  bis

≥1/10'000), sehr selten (<1/10'000), Einzelfälle.

#### *Immunsystem*

*Sehr selten:* Überempfindlichkeit einschliesslich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus.

#### *Nervensystem*

*Häufig:* Kopfschmerzen, Dysgeusie.

*Sehr selten:* Schwindel, Somnolenz (Benommenheit, Schläfrigkeit).

#### *Augen*

*Sehr selten:* Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, Katarakt.

#### *Atmungsorgane*

*Gelegentlich:* Epistaxis, nasale Beschwerden (Stechen, Juckreiz), Niesen, Nasentrockenheit, Husten, Halstrockenheit, Halsreizung.

*Sehr selten:* Septumperforation, Ablösung der Schleimhaut.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Selten:* Mundtrockenheit.

*Sehr selten:* Übelkeit.

#### *Haut*

*Sehr selten:* Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria.

#### *Allgemeine Störungen*

*Sehr selten:* Müdigkeit (Abgeschlagenheit, Erschöpfung), Kraftlosigkeit (siehe «Wirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen»).

### **Überdosierung**

Beim intranasalen Verabreichungsweg sind Überdosierungsreaktionen nicht zu erwarten.

Im Fall einer Überdosierung nach versehentlicher oraler Einnahme sind nach den Ergebnissen von Tierversuchen zentralnervöse Störungen (einschliesslich Benommenheit, Verwirrtheit, Koma, Tachykardie und Hypotonie) zu erwarten.

Die Behandlung dieser Störungen muss symptomatisch erfolgen. Je nach aufgenommener Menge wird eine Magenspülung empfohlen. Ein Antidot ist nicht bekannt.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: R01AD58.

#### *Wirkmechanismus/Pharmakodynamik*

Dymista Nasenspray enthält Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat, die unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen.

#### *Fluticasonpropionat*

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid, das eine sehr hohe Affinität für den Glukokortikoidrezeptor und eine potente entzündungshemmende Wirkung besitzt; diese ist z.B. drei- bis fünfmal potenter als Dexamethason in Rezeptorbindungsassays mit geklonten humanen Glukokortikoidrezeptoren sowie in Genexpressionsassays.

#### *Azelastinhydrochlorid*

Azelastin ist ein Phthalazinonderivat und als potente, lang wirksame antiallergische Substanz mit selektiver H<sub>1</sub>-antagonistischer, mastzellenstabilisierender und entzündungshemmender Wirkung klassifiziert. Daten aus (präklinischen) *In-vivo*- und *in-vitro*-Studien zeigen, dass Azelastin die Synthese bzw. Freisetzung von chemischen Mediatoren hemmt, die bekannterweise an den allergischen Reaktionen der frühen und späten Phase beteiligt sind, wie z.B. Leukotriene, Histamin, Thrombozyten-aktivierende Faktoren (platelet-activating factor, PAF) und Serotonin.

Die Wirkung von Azelastin-Nasenspray tritt schneller ein als bei oral verabreichten Antihistaminika und nasal verabreichten Kortikosteroiden. Eine Linderung nasaler allergischer Symptome ist innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

#### *Dymista Nasenspray*

In vier klinischen Studien an Erwachsenen und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis führte Dymista Nasenspray (ein Sprühstoss in jedes Nasenloch zweimal täglich) zu einer signifikanten Besserung der nasalen Symptome (d.h. Rhinorrhö, Verstopfung der Nase, Niesen und nasaler Juckreiz) gegenüber Placebo sowie gegenüber der alleinigen Anwendung von Azelastinhydrochlorid bzw. Fluticasonpropionat. Es bewirkte in allen vier Studien eine signifikante Besserung der Augensymptome

(d.h. Juckreiz, Tränenfluss und Rötung) sowie der erkrankungsbezogenen Lebensqualität der Patienten (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ).

Im Vergleich zu einem im Handel erhältlichen Fluticasonpropionat Nasenspray wurde mit Dymista Nasenspray signifikant früher (3 Tage oder mehr) eine wesentliche Symptomverbesserung (50%ige Verminderung des Schweregrads nasalere Symptome) erreicht.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat.

Nach intranasaler Gabe von Fluticasonpropionat (200 Mikrogramm/Tag) betrug die höchste im Steady-State gemessene  $C_{max}$  0,017 ng/ml. Die direkte Resorption in der Nase ist aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit klein, der überwiegende Teil der Dosis wird geschluckt. Bei oraler Verabreichung beträgt die systemische Exposition aufgrund geringer Resorption und eines präsystemischen Metabolismus <1%. Die systemische Gesamtresorption, die aus der nasalen Resorption und der oralen Resorption der heruntergeschluckten Dosis resultiert, ist demzufolge in der Regel klein.

Nach wiederholter nasaler Applikation einer täglichen Dosis von 0,56 mg Azelastinhydrochlorid (entsprechend einem Sprühstoss pro Nasenloch zweimal täglich) betrug die Steady-State-Maximalkonzentration von Azelastin im Plasma bei gesunden Freiwilligen etwa 0,27 ng/ml. Die Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desmethyazelastin lagen nahe oder unterhalb der Quantifizierungsgrenze (0,12 ng/ml).

Bei Patienten mit allergischer Rhinitis betrug die mittlere Plasmakonzentration von Azelastin im Steady-State nach Gabe einer täglichen Gesamtdosis von 0,56 mg Azelastinhydrochlorid (z.B. zwei Sprühstöße pro Nasenloch einmal täglich) zwei Stunden nach Verabreichung etwa 0,65 ng/ml. Eine Verdopplung der täglichen Gesamtdosis auf 1,12 mg Azelastinhydrochlorid (z.B. zwei Sprühstöße pro Nasenloch zweimal täglich) führt zu einer mittleren Plasmakonzentration von Azelastin im Steady-State von 1,09 ng/ml, was auf eine Dosisproportionalität innerhalb des Dosisbereichs hinweist.

#### *Distribution*

Fluticasonpropionat weist im Steady-State ein grosses Verteilungsvolumen auf (etwa 318 Liter). Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

Das grosse Verteilungsvolumen von Azelastin lässt auf eine vorwiegende Verteilung in das periphere Gewebe schliessen. Die Proteinbindung liegt bei 80-90%. Darüber hinaus weisen beide Arzneimittel ein breites therapeutisches Fenster auf. Reaktionen aufgrund einer Umverteilung sind daher unwahrscheinlich.

#### *Metabolismus*

Fluticasonpropionat unterliegt einer raschen Clearance aus dem systemischen Kreislauf, vorwiegend durch Verstoffwechslung zu einem inaktiven Carboxylmetaboliten über das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 in der Leber. Geschlucktes Fluticasonpropionat unterliegt ausserdem einem umfangreichen First-Pass-Metabolismus. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines potenten CYP3A4-Inhibitors wie Ketoconazol oder Ritonavir ist Vorsicht geboten, da es potentiell zu einer erhöhten systemischen Exposition gegenüber Fluticasonpropionat kommen kann (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Azelastin wird über verschiedene CYP-Isoenzyme, hauptsächlich CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C19, zu N-Desmethyazelastin metabolisiert.

#### *Elimination*

Die Eliminationsrate von intravenös verabreichtem Fluticasonpropionat ist im Dosisbereich von 250-1'000 µg linear und von einer hohen Plasmaclearance ( $CL = 1,1$  l/min) gekennzeichnet. Die Maximalkonzentration im Plasma nimmt innerhalb von 3-4 Stunden um etwa 98% ab, und mit der terminalen Halbwertszeit von 7,8 Stunden waren nur geringe Plasmakonzentrationen verbunden. Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar (<0,2%) und beläuft sich für den Carboxylmetaboliten auf weniger als 5%. Die Elimination findet hauptsächlich durch die Ausscheidung von Fluticasonpropionat und seinen Metaboliten in die Galle statt.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach einmaliger Gabe von Azelastin beträgt etwa 20-25 Stunden für Azelastin und rund 45 Stunden für den therapeutisch aktiven Metaboliten N-Desmethyazelastin. Die Ausscheidung findet hauptsächlich mit den Fäces statt. Die anhaltende Ausscheidung geringer Mengen der Dosis in den Fäces lässt darauf schliessen, dass ein gewisser enterohepatischer Kreislauf stattfindet.

### **Präklinische Daten**

#### *Fluticasonpropionat*

Die Befunde aus allgemeinen Toxikologiestudien waren ähnlich wie die Befunde für andere Glukokortikoide, und sind mit einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität verbunden. In herkömmlichen Genotoxizitätstests sind keine genotoxischen Wirkungen von Fluticasonpropionat beobachtet worden. Darüber hinaus sind in zweijährigen Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen keine behandlungsbedingten Anstiege der Tumorfrequenzen aufgetreten.

In tierexperimentellen Studien wurde festgestellt, dass Glukokortikoide Missbildungen einschliesslich Gaumenspalten und intrauteriner Wachstumsretardierungen hervorgerufen haben.

#### *Azelastinhydrochlorid*

Azelastin zeigte in einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests kein genotoxisches Potential und bei Ratten und Mäusen keinerlei kanzerogenes Potential. Bei männlichen und weiblichen Ratten bewirkte Azelastin in oralen Dosen von über 3 mg/kg/Tag eine dosisabhängige Abnahme des Fertilitätsindex. In chronischen Toxizitätsstudien fanden sich jedoch keine substanzbedingten Veränderungen in den Reproduktionsorganen von Männchen und Weibchen. Embryotoxische und teratogene Effekte bei Ratten, Mäusen und Kaninchen traten nur bei für das Muttertier toxischen Dosen auf (z.B. wurden bei Ratten und Kaninchen bei einer Dosis von 68,6 mg/kg/Tag Skelettmissbildungen festgestellt).

Azelastinhydrochlorid wies bei Meerschweinchen kein Sensibilisierungspotential auf.

#### *Dymista Nasenspray*

Studien zur Toxizität bei wiederholter intranasaler Verabreichung an Ratten über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen bzw. an Hunde während 14 Tagen ergaben mit der Fixkombination von Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat im Vergleich zu den Einzelkomponenten keine neuen unerwünschten Wirkungen.

#### **Sonstige Hinweise**

##### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 6 Monate bei Raumtemperatur (15-25 °C).

##### *Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.

##### *Hinweise für die Handhabung*

##### *Vorbereitung des Sprays*

Fläschchen vor Gebrauch etwa 5 Sekunden lang schütteln und danach die Schutzkappe entfernen. Dymista Nasenspray muss vor der ersten Anwendung durch fünfmaliges Herunterdrücken und Loslassen der Pumpe für den Gebrauch vorbereitet werden. Wurde der Dymista Nasenspray während mehr als 7 Tagen nicht verwendet, ist er erneut für den Gebrauch vorzubereiten, indem die Pumpe so oft heruntergedrückt und losgelassen wird, bis ein feiner Sprühnebel austritt.

##### *Anwendung des Sprays*

Nach dem Reinigen der Nase wird die Suspension mit nach vorn geneigtem Kopf einmal in jedes Nasenloch gesprüht (siehe Packungsbeilage). Nach Gebrauch die Sprühspitze abwischen und die Schutzkappe wieder aufsetzen.

#### **Zulassungsnummer**

62675 (Swissmedic).

#### **Packungen**

Nasenspray zu 17 ml. [B]

#### **Zulassungsinhaber**

MEDA Pharma GmbH, 8602 Wangen-Brüttisellen.

#### **Stand der Information**

Januar 2013.