

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dymista nefúði

137 míkrogrömm / 50 míkrogrömm í hverjum úðaskammti

Nefúði, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert g af dreifu inniheldur 1.000 míkrogrömm af azelastínhýdróklóríði og 365 míkrogrömm af flútíkasónprópríónati.

Einn úðaskammtur (0,14 g) gefur 137 míkrogrömm af azelastínhýdróklóríði (= 125 míkrogrömm af azelastíni) og 50 míkrogrömm af flútíkasónprópríónati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Einn úðaskammtur (0,14 g) gefur 0,014 mg af benzalkónklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Nefúði, dreifa.

Hvít, einsleit dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er ætlað til notkunar við einkennum miðlungsmikils eða verulegs árstíðabundins eða langvinnns ofnæmiskvefs (allergic rhinitis), þegar meðferð með einu lyfi til notkunar í nef, annaðhvort andhistamíni eða sykurstera, er ekki talin fullnægjandi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Til þess að ná fullum árangri af meðferð er regluleg notkun nauðsynleg.

Forðast skal að lyfið komist í snertingu við augu.

Fullorðnir og unglíngar (12 ára og eldri)

Einn úðaskammtur í hvora nös tvisvar á sólarhring (að morgni og að kvöldi).

Börn yngri en 12 ára

Dymista nefúði er ekki ætlaður börnum yngri en 12 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá þessum aldurshópi.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Tímalengd meðferðar

Dymista nefúði hentar til langtímanotkunar.

Tímalengd meðferðar á að vera í samræmi við tímalengd útsetningar fyrir ofnæmisvaka.

Lyfjagjöf

Dymista nefúði er eingöngu til notkunar í nef.

Notkunarleiðbeiningar

Undirbúningur nefúðans:

Hrista skal glasið varlega fyrir notkun í um það bil 5 sekúndur með því að halla henni upp á við og niður á við til skiptis og eftir það skal fjarlægja hlífðarhettuna. Áður en Dymista nefúði er notaður í fyrsta sinn þarf að undirbúa úðastútinn með því að þrýsta honum niður og úða úr honum 6 sinnum.

Ef Dymista nefúði hefur ekki verið notaður í meira en 7 daga þarf að undirbúa úðastútinn með því að þrýsta honum einu sinni niður og úða úr honum fyrir notkun.

Notkun nefúðans:

Hrista skal glasið varlega fyrir notkun í um það bil 5 sekúndur með því að halla henni upp á við og niður á við til skiptis og eftir það skal fjarlægja hlífðarhettuna.

Eftir að snýtt hefur verið úr nefinu á að halla höfðinu fram (sjá mynd) og úða dreifunni einu sinni í hvora nös. Eftir notkun á að þurrka af úðastútnum og setja hlífðarhettuna aftur á.



4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við notkun eftir markaðssetningu, hefur verið greint frá klínískt marktækum milliverkunum við önnur lyf hjá sjúklingum á flúttikasónprópiónati og rítónavíri, sem hafa leitt til altækra barksteraáhrifa, þ.m.t. Cushings heilkennis og nýrnahettubælingar. Því skal forðast samhliða notkun flúttikasónprópiónats og rítónavírs, nema væntanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hættan á aukaverkunum vegna altækra barksteraáhrifa (sjá kafla 4.5).

Barksterar til notkunar í nef geta haft altæk áhrif, sérstaklega ef ávísað er stórum skömmtum í langan tíma. Mun ólíklegra er að þessi áhrif eigi sér stað þegar notaðir eru barksterar til inntöku og þau geta verið breytileg milli sjúklinga og eftir því hvaða barksterar eru notaðir. Hugsanleg altæk áhrif geta m.a. verið Cushings heilkenni, Cushings-lík útlitseinkenni, nýrnahettubæling, vaxtarskerðing hjá börnum og unglingum, ský á augasteini, gláka og í mjög sjaldgæfum tilvikum ýmis sálræn áhrif eða áhrif á hegðun, þ.m.t. skynhreyfiofyrirni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi og árásargirni (sérstaklega hjá börnum).

Dymista nefúði umbrottnar verulega við fyrstu umferð um lifur og því er líklegt að altæk útsetning fyrir flúttikasónprópiónati í nef sé aukin hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm. Þetta getur leitt til hærri tíðni altækra aukaverkana.

Gæta skal varúðar við meðferð þessara sjúklinga.

Meðferð með stærri skömmtum en ráðlagðir eru af barksterum í nef getur leitt til klínískt mikilvægrar nýrnahettubælingar. Ef eitthvað bendir til þess að stærri skammtar en ráðlagðir eru séu notaðir, skal íhuga viðbótargjöf altækra barkstera þegar um streitutímabil er að ræða eða skurðaðgerðir eru ráðgerðar.

Almennt skal minnka skammtinn af lyfjum sem innihalda flúttikasón og notuð eru í nef niður í minnsta skammt sem heldur niðri einkennum nefslímhúðarbólgu. Stærri skammtar af Dymista en ráðlagðir eru hafa ekki verið prófaðir (sjá kafla 4.2.). Eins og við á um alla barkstera sem notaðir eru í nef, skal hafa heildarmagn altækra barkstera í huga þegar önnur lyfjaform barksterameðferðar eru notuð samhliða.

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum sem fá barkstera í nef í leyfðum skömmtum. Vegna þess að unglingar eru einnig að vaxa er mælt með því að einnig sé haft reglulegt eftirlit með hæðarvexti unglunga sem fá langtímameðferð með barksterum í nef. Ef hægist á vexti, skal endurskoða meðferðina með það fyrir augum að minnka skammtinn af barksterum í nef ef mögulegt er, niður í minnsta skammt sem heldur niðri einkennum á fullnægjandi hátt.

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum sem fá breytingar á sjón eða sem hafa sögu um hækkaðan augnþrýsting, gláku og/eða ský á augasteini.

Ef einhver ástæða er til þess að ætla að starfsemi nýrnahettna sé skert, skal gæta varúðar þegar sjúklingar skipta af meðferð með altækum sterum yfir á Dymista nefúða.

Hjá sjúklingum sem hafa berkla, hvers konar ómeðhöndlaða sýkingu, eða hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð eða fengið áverka á nef eða munn, skal meta væntanlegan árangur af meðferð með Dymista nefúða annars vegar og hugsanlega áhættu hins vegar.

Við sýkingum í nefgöngum skal veita meðferð með bakteríu- eða sveppalyfjum, en slíkar sýkingar eru ekki fráþending við meðferð með Dymista nefúða.

Dymista inniheldur benzalkónklóríð. Langtímanotkun getur valdið bjúg í nefslímhúð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Flúttikasónprópiónat

Undir eðlilegum kringumstæðum er plasmabéttni flúttikasónprópiónats eftir gjöf í nef lág, vegna verulegra umbrota við fyrstu umferð um lifur og mikillar úthreinsunar úr blóði fyrir tilstilli cytókróms P450 3A4 í görnum og lifur. Af þessum ástæðum eru klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir fyrir tilstilli flúttikasónprópiónats ólíklegar.

Rannsókn á lyfjamilliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að rítónavír (mjög öflugur cytókróm P450 3A4 hemill) getur aukið plasmabéttni flúttikasónprópiónats verulega, sem getur leitt til umtalsverðrar lækkunar á þéttni kortisóls í sermi. Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum hjá sjúklingum sem fá flúttikasónprópiónat til notkunar í nef eða til innöndunar ásamt rítónavíri, sem leitt hefur til altækra áhrifa barkstera. Einnig má búast við að samhliða notkun með öðrum CYP 3A4 hemlum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda cobicistat auki hættu á altækum aukaverkunum. Forðist samhliðanotkun nema ávinningur sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum af völdum barkstera en þá skal fylgjast náið með því hvort sjúklingar verði fyrir altækum barksteraáhrifum. Rannsóknir hafa sýnt að aðrir cytókróm P450 3A4 hemlar valda hverfandi (erýtrómýcín) og minniháttar (ketókónazól) aukningu á altækri útsetningu fyrir flúttikasónprópiónati án greinilegrar lækkunar á kortisólþéttni í sermi. Engu að síður er ráðlagt að gæta varúðar þegar öflugir cytókróm P450 3A4 hemlar (t.d. ketókónazól) eru gefnir samhliða, vegna þess að hugsanlegt er að aukning verði á altækri útsetningu fyrir flúttikasónprópiónati.

Azelastínhýdróklóríð

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á milliverkunum við azelastínhýdróklóríð nefúða. Rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum þegar gefnir eru stórir skammtar til inntöku. Það segir hins vegar lítið um azelastín nefúða vegna þess að ráðlagðir skammtar til notkunar í nef valda mun minni altækri útsetningu. Engu að síður skal gæta varúðar þegar azelastínhýdróklóríð er gefið sjúklingum sem taka samhliða róandi lyf eða lyf með áhrif á miðtaugakerfið, vegna þess að róandi áhrif geta aukist. Áfengi getur einnig aukið þessi áhrif (sjá kafla 4.7).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun azelastínhýdróklóríðs og flúttikasónprópiónats á meðgöngu. Því skal eingöngu nota Dymista nefúða á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort azelastínhýdróklóríð til notkunar í nef/umbrotsefni eða flútfkasónprópíónat til notkunar í nef/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eingöngu skal nota Dymista nefúða meðan á brjóstagjöf stendur ef væntanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir nýbura/ungbarn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dymista nefúði hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Í einstökum tilvikum geta þreyta, lúi, örmögnun, sundl eða máttleysi, sem einnig geta verið af völdum sjúkdómsins sjálfs, komið fyrir við notkun Dymista nefúða. Í slíkum tilvikum getur hæfni til aksturs og notkunar véla verið skert. Áfengi getur aukið þessi áhrif.

4.8 Aukaverkanir

Algengt er að bragðskynstruflanir, ógeðfellt bragð að ákveðnum efnum, komi fyrir eftir notkun (oft vegna rangrar aðferðar við notkun lyfsins, þ.e. að höfðinu sé hallað of mikið aftur þegar lyfið er notað).

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar	($\geq 1/10$)
Algengar	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir	($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tíðni	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Líffærakerfi						
Ónæmiskerfi					Ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur (bjúgur í andliti eða tungu og húðútbrot), berkjukrampi	
Taugakerfi		Höfuðverkur, bragðskynstruflanir (ógeðfellt bragð), ógeðfelld lykt			Sundl, svefnhöfgi (sljóleiki, syfja)	
Augu*					Gláka, hækkaður	Þokusýn (sjá einnig)

					augnþrýstingur, drer (cataract)	kafla 4.4)
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Blóðnasir		Óþægindi í nefi (þ.m.t. erting í nefi, sviði og kláði), hnerri, þurrkur í nefi, hósti, þurrkur í koki, erting í koki		Rof á miðsnesi**, eyðing slímhúðar	Sár í nefi
Meltingarfæri				Munnþurrkur	Ógleði	
Húð og undirhúð					Útbrot, kláði, ofsakláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað					Þreyta (lúi, örmögnun), máttleysi (sjá kafla 4.7)	

* Mjög fáar aukaverkanatilkynningar eftir hafa borist eftir langvarandi meðferð með flútikasónprópiónati til notkunar í nef.

** Greint hefur verið frá rofi á miðsnesi eftir notkun barkstera í nef.

Sumir barksterar til notkunar í nef geta valdið altækum áhrifum, sérstaklega þegar þeir eru gefnir í stórum skömmtum í langan tíma (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum sem fá barkstera í nef. Hugsanlegt er að vaxtarskerðing gæti einnig átt sér stað hjá unglíngum (sjá kafla 4.4).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum átti beinþynning sér stað þegar sykursterar voru gefnir í nef í langan tíma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Vegna þess að lyfið er til notkunar í nef er ekki búist við viðbrögðum vegna ofskömmunar.

Engar upplýsingar liggja fyrir frá sjúklingum um áhrif bráðrar eða langvinnrar ofskömmunar flútikasónprópiónats til notkunar í nef.

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefin 2 mg af flútikasónprópiónati í nef (sem er 10-faldur ráðlagður dagskammtur) tvisvar á sólarhring í sjö sólarhringa hafði það engin áhrif á starfsemi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxulsins (e. hypothalamic-pituitary-adrenal axis).

Gjöf stærri skammta en ráðlagðra skammta í langan tíma getur leitt til tímabundinnar bælingar á starfsemi nýrnahettna.

Hjá þessum sjúklingum skal halda meðferð með Dymista nefúða áfram með skammti sem nægir til að hafa stjórn á einkennum. Starfsemi nýrnahettna verður aftur eins og áður innan nokkurra daga og hægt er að staðfesta það með mælingum á kortisóli í plasma.

Ef um ofskömmun er eða ræða eftir inntöku lyfsins fyrir slysi, má búast við truflunum á starfsemi miðtaugakerfisins (þ.m.t. sljóleika, rugli, dái, hröðum hjartslætti og lágum blóðþrýstingi) af völdum azelastínhýdróklóríðs, samkvæmt niðurstöðum dýrarannsókna.

Meðferð þessara aukaverkana er eingöngu við einkennum. Mælt er með magaskolun, en það fer þó eftir því hve mikið hefur verið tekið inn. Ekkert þekkt mótefni er til.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við nefstíflu og önnur neflyf til staðverkunar, barksterar/flútíkasón samsetningar
ATC-flokkur: R01AD58.

Verkunarháttur og lyfhrif

Dymista nefúði inniheldur azelastínhýdróklóríð og flútíkasónprópiónat, sem hafa mismunandi verkunarhátt og hafa samverkandi áhrif sem draga úr ofnæmiskvefi, og einkennum frá nef- og augnslímhúð.

Flútíkasónprópiónat

Flútíkasónprópiónat er samtengdur þríflúortengdur barksteri sem hefur mjög mikla sækni í sykursteraviðtakann og hefur öfluga bólgueyðandi verkun, sem er t.d. 3-5-falt öflugri en dexametasón í prófunum á klónum manna, á bindingu við sykurstera og á genatjáningu.

Azelastínhýdróklóríð

Azelastín, sem er phthalazinon afleiða er flokkað sem efnasamband með öflugum langvarandi verkun gegn ofnæmi sem hefur sértæka verkun sem blokkar H₁-viðtaka, eykur stöðugleika mastfrumna og dregur úr bólgu. Niðurstöður *in vivo* (forklínískra) og *in vitro* rannsókna sýna að azelastín hamlar myndun og losun efnamiðla (chemical mediators), sem þekkt er að eiga þátt í fyrstu og síðari stigum ofnæmisviðbragða, en það eru t.d. leukotríen, histamín, virkjunarþáttur blóðflagna og serótónín. Ofnæmiseinkenni í nefi minnka innan 15 mínútna eftir notkun.

Dymista nefúði

Í 4 klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og unglíngum með ofnæmisbólgu í nefslímhúð sem fengu einn skammt af Dymista nefúða í hvora nös, tvisvar sinnum á sólarhring, dró marktækt úr einkennum frá nefi (nefrennsli, nefstíflu, hnerra og kláða í nefi) samanborið við lyfleysu, azelastínhýdróklóríð eitt sér og flútíkasónprópiónat eitt sér. Marktækur bati varð á einkennum frá augum (kláða, tárarennisli og roða í augum) og lífsgæðum (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) sjúklinganna m.t.t. sjúkdómsins, í öllum 4 rannsóknum.

Samanborið við flútíkasónprópiónat nefúða sem er á markaði náðist veruleg minnkun einkenna (50% minnkun á alvarleika einkenna frá nefi) marktækt fyrr (3 dögum eða fyrr) með Dymista nefúða. Yfirburðir Dymista nefúða samanborið við flútíkasónprópiónat nefúða héldust meðan á eins árs rannsókninni stóð hjá sjúklingum með langvinna þráláta ofnæmisbólgu í nefslímhúð og bólgu í nefslímhúð sem ekki eru af völdum ofnæmis.

Í rannsókn á útsetningu fyrir ofnæmisvöldum úr frjókornum körfublóma af ættkvíslinni *Ambrosia* (ragweed) í lokuðum klefa (exposure chamber), varð vart við fyrstu tölfraðilega marktæku minnkun einkenna í nefi 5 mínútum eftir gjöf Dymista nefúða (samanborið við lyfleysu). 15 mínútum eftir gjöf Dymista tilkynntu 60% sjúklinga um lækun á stigum einkenna um a.m.k. 30%, sem skipti máli klínískt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir gjöf tveggja skammta í hvora nös (548 µg af azelastínhydróklóríði og 200 µg af flútikasónprópríónati) af Dymista nefúða, var hámarksútsetning í plasma (C_{max}) að meðaltali (\pm staðalfrávik) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml fyrir azelastín og $10,3 \pm 3,9$ pg/ml fyrir flútikasónprópríónat og heildarútsetning (AUC) var að meðaltali 4.217 ± 2.618 pg/m*klst. fyrir azelastín og $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*klst. fyrir flútikasónprópríónat. Miðgildi tímans fram að hámarksútsetningu (t_{max}) eftir stakan skammt var 0,5 klst. fyrir azelastín og 1,0 klst. fyrir flútikasónprópríónat.

Samanburður á Dymista nefúða og flútikasónprópríónat nefúða sem er á markaðnum sýndi ~50% aukningu á altækri útsetningu fyrir flútikasónprópríónati. Dymista nefúði var jafngildur azelastín nefúða sem er á markaðnum með tilliti til altækrar útsetningar fyrir azelastíni. Ekkert benti til lyfjahvarfafræðilegra milliverkana milli azelastínhydróklóríðs og flútikasónprópríónats.

Dreifing

Flútikasónprópríónat hefur mikið dreifingarrúmál við jafnvægi (um það bil 318 lítra). Próteinbinding í plasma er 91%.

Dreifingarrúmál azelastíns er mikið sem sýnir að dreifing er fyrst og fremst út í vefi. Próteinbinding er 80-90%. Auk þess hafa bæði lyfin breitt meðferðarbil. Þess vegna er ólíklegt að verkun lyfsins breytist vegna áhrifa á próteinbindingu.

Umbrot

Úthreinsun flútikasónprópríónats úr blóðrásinni er hröð, aðallega vegna umbrota í lifur yfir í óvirkt karboxýlsýruumbrotsefni, fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímsins CYP3A4. Flútikasónprópríónat sem er kyngt, umbrotnar einnig að mestu leyti í fyrstu umferð um lifur. Azelastín umbrotnar í *N*-desmethylazelastín fyrir tilstilli ýmissa CYP ísóensíma, aðallega CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19.

Brotthvarf

Brotthvarfshraði flútikasónprópríónats sem gefið er í bláæð er línulegur á skammtabilinu 250-1.000 míkrogrömm og einkennist af mikilli úthreinsun úr plasma ($CL=1,1$ l/mín.). Hámarksþéttni í plasma lækkar um u.þ.b. 98% innan 3-4 klst. og plasmáþéttni var lág í tengslum við endanlegan helmingunartíma sem var 7,8 klst. Úthreinsun flútikasónprópríónats um nýru er hverfandi ($<0,2\%$) og þar af er minna en 5% karboxýlsýruumbrotsefnið. Aðalbrotthvarfsleiðin er útskilnaður flútikasónprópríónats og umbrotsefna þess í galli.

Helmingunartími í plasma eftir stakan skammt af azelastíni er um það bil 20-25 klst. fyrir azelastín og um það bil 45 klst. fyrir umbrotsefnið *N*-desmethylazelastín sem einnig er virkt til meðferðar. Útskilnaður verður aðallega með hægðum. Viðvarandi útskilnaður lítils magns af skammtinum í hægðum bendir til þess að um garna- og lifrarhringrás gæti verði að ræða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Flúttikasónprópiónat

Niðurstöður almennra rannsókna á eiturverkunum voru svipaðar þeim sem áttu við um aðra sykurstera og tengjast ýktrilyfjafræðilegri virkni. Þessar niðurstöður skipta líklega ekki máli fyrir menn vegna þess að altæk útsetning eftir ráðlagða skammta til notkunar í nef er í lágmarki. Engar eiturverkanir á erfðæfni hafa komið fram af flúttikasónprópiónati í hefðbundum rannsóknum á eiturverkunum á erfðæfni. Ennfremur var engin aukning á tíðni æxla í tengslum við meðferð í rannsóknum á innöndun lyfsins sem stóðu í tvö ár hjá rottum og músum.

Í dýrarrannsóknum hefur verið sýnt fram á að sykurstera valda vansköpunum, þ.m.t. klofnum gómi og vaxtarskerðingu í móðurkviði. En eins og áður sagði skiptir það líklega ekki máli fyrir menn vegna þess að altæk útsetning eftir ráðlagða skammta til notkunar í nef er í lágmarki (sjá kafla 5.2).

Azelastín hydrochlorid

Engin tilhneiging var til næmingar fyrir azelastínhýdróklóríði hjá marsvínum. Engin tilhneiging var til eiturverkana á erfðæfni af völdum azelastíns í röð af *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, né nokkur tilhneiging til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá rottum eða músum. Hjá karlkyns og kvenkyns rottum olli azelastín til inntöku í skömmtum sem voru stærri en 3 mg/kg/sólarhring skammtaháðri lækun frjósemisstuðulsins, en engar efnatengdar breytingar greindust í æxlunarfærum karlkyns eða kvenkyns dýra meðan á langvinnum rannsóknum á eiturverkunum stóð. Engu að síður áttu eiturverkanir á fósturvísu og vanskapanir hjá rottum, músum og kanínum sér einungis stað við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (til dæmis komu fram vanskapanir á beinagrind hjá rottum og músum af skömmtum sem voru 68,6 mg/kg/sólarhring).

Dymista nefúði

Rannsóknir á eiturverkunum í nefholi eftir endurtekna skammta af Dymista nefúða hjá rottum í allt að 90 daga og hjá hundum í 14 daga sýndu engar nýjar aukaverkanir samanborið við virku efnin hvort fyrir sig.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumedetat
Glýseról
Örkristallaður sellulósi
Natríumkarmellósi
Polýsorbit 80
Benzalkónklóríð
Fenýletýlalkóhól
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Glas með 6,4 g af dreifu í 10 ml glösum: 18 mánuðir.

Glas með 23 g af dreifu í 25 ml glösum: 2 ár.

Geymsluþol meðan á notkun stendur (eftir fyrstu notkun): 6 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr gulbrúnu gleri af gerð I með áfastri úðadælu, pólýprópýlen úðastút til notkunar í nef (úðaskammtara) og hlífðarhettu, sem inniheldur 6,4 g (að minnsta kosti 28 úðaskammta) og 23 g (að minnsta kosti 120 úðaskammta) af dreifu.

Pakkningastærðir:

1 glas með 6,4 g af dreifu í 10 ml glösum (að minnsta kosti 28 úðaskammtar), 1 glas með 23 g af dreifu í 25 ml glösum (að minnsta kosti 120 úðaskammtar).

Fjölpakkningar sem innihalda 64 g (10 glös með 6,4 g) af nefúða, dreifu. Fjölpakkningar sem innihalda 69 g (3 glös með 23 g) af nefúða, dreifu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAF

Viatrix ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/025/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. mars 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. ágúst 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. október 2021.