

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allestin 125 mikrogrammaa + 50 mikrogrammaa/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma suspensiota sisältää 1000 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia (= 913 mikrogrammaa atselastiinia) ja 365 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Yksi annos (0,14 g) sisältää 137 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia (= 125 mikrogrammaa atselastiinia) ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Valkoinen, tasakoosteinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan oireiden lievittäminen, jos monoterapia nenän kautta otettavalla antihistamiinilla tai glukokortikoidilla ei riitä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkettä on käytettävä säännöllisesti täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi.

Lääkkeen joutumista silmiin on vältettävä.

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin).

Alle 12-vuotiaat lapset

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa tässä potilasryhmässä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tietoa ei ole saatavana valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Allestin soveltuu pitkäaikaiseen käyttöön. Hoidon keston tulee vastata allergeenialtistuksen kestoa.

Antotapa

Allestin nenäsumutetta saa antaa vain nenään.

Käyttöohje

Nenäsumutteen valmistelu:

Pulloa on ravistettava varovasti ennen käyttöä noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin. Tämän jälkeen irrotetaan suojakorkki. Allestin-nenäsumute on valmisteltava ennen ensimmäistä käyttökertaa siten, että pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan 6 kertaa. Jos Allestin-nenäsumute on ollut käyttämättä yli 7 päivän ajan, se on valmisteltava uudelleen siten, että pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan yhden kerran.

Nenäsumutteen käyttö:

Pulloa on ravistettava varovasti ennen käyttöä noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin. Tämän jälkeen irrotetaan suojakorkki. Nenä niistetään ja sen jälkeen päätä kallistetaan alas (ks. kuva). Kumpaankin sieraimen suihkutetaan yksi suihke suspensiota. Käytön jälkeen pullon kärki pyyhitään ja suojakorkki pannaan takaisin paikalleen.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 lisämunuaiskuoren lamaa. 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, lisämunuaiskuoren lama, 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 atselastiinihydrokloridin/flutikasonipropionaatin 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 lisämunuaiskuoren lamaa. 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 annokseen, jolla nuhaoireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Suositusannosta (ks. kohta 4.2) suurempia atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -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. Myös nuorten kasvua 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 kortikosteroidin annoksen pienentäminen pienimpään 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, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

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

Jos on syytä epäillä lisämunuaistoiminnan heikentyneen, varovaisuus on tarpeen, kun potilas siirtyy systeemisestä steroidihoidosta atselastiinihydrokloridin/flutikasonipropionaatin käyttöön.

Jos potilaalla on tuberkuloosi tai mikä tahansa hoitamaton infektio tai jos hän on toipumassa hiljattaisesta nenä- tai suuleikkauksesta tai -vammasta, atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -hoidon mahdollisia hyötyjä on arvioitava sen mahdolliseen riskiin nähden.

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

Allestin sisältää bentsalkoniumkloridia. Saattaa aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä nenän limakalvon turvotusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonipropionaatti

Normaalitilanteissa plasman flutikasonipropionaattipitoisuus on pieni, 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 plasman flutikasonipropionaattipitoisuutta 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 kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten 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 atselastiinihydrokloridinenäsumutetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suuria suun kautta otettavia annoksia. Näiden tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olennaisia atselastiinihydrokloridinenäsumutteen kannalta, koska nenän kautta otettavien suositusannosten käyttö aiheuttaa paljon 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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Allestin-valmistetta saa siksi käyttää raskauden aikana vain, jos odotettava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti lapselle aiheutuva haitta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nenän kautta otettu atselastiinihydrokloridi/metaboliitit ja flutikasonipropionaatti/metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Allestin-lääkevalmistetta saa käyttää imetyksen aikana vain jos siitä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti lapselle aiheutuva haitta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Allestin-lääkevalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yksittäistapauksissa atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -valmisteen käytön yhteydessä voi ilmetä väsymystä, uupumusta, 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 lääkeaine maistuu pahalta (tämä johtuu yleensä väärästä lääkkeenottotavasta eli pään liiallista kallistamisesta taaksepäin).

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan luokiteltuna. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$) tai tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisyys	<i>Hyvin yleiset</i>	<i>Yleiset</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	<i>Harvinaiset</i>	<i>Hyvin harvinaiset</i>	<i>Tuntemattomat</i>
Elinjärjestelmä						
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, angioedeema (kasvojen tai kielen turvotus ja ihottuma), bronkospasmi	
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, makuhäiriö (paha maku), paha haju			Huimaus, uneliaisuus (tokkuraisuus, unisuus)	
<i>Silmät*</i>					Glaukooma, suurentunut silmänpaine, kaihi	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäveren-vuoto		Nenävaivat (kuten nenän ärsytys, pistely, kutina), aivastelu, nenän kuivuus, yskä, kurkun kuivuus, kurkun ärsytys		Nenän väliseinän perforaatio**, limakalvon rikkymä	Nenän haavaumat
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				Suun kuivuus	Pahoinvointi	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>					Ihottuma, kutina, nokkosihottuma	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					Väsymys (uupumus), heikotus (ks. kohta 4.7)	

* On löydetty hyvin pieni määrä spontaaneja raportteja silmähaitoista, jotka ovat ilmenneet nenän kautta otettavan flutikasonipropionaatin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

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

Joillakin nenän kautta otettavilla kortikosteroidivalmisteilla saattaa olla 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55 00034

FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostusreaktioita ei ole odotettavissa, 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-lisämunua isakselin toimintaan.

Suosittelua suurempien annosten pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää lisämunuaisten toimintaa väliaikaisesti.

Tällaisia annoksia käyttäneillä potilailla Allestin-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/flutikasoni, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: R01AD58.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Allestin 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, mm. 3–5 kertaa voimakkaampi kuin deksametasonilla ihmisen kloonatun glukokortikoidireseptorin avulla tehdyissä sitoutumis- ja geeniekspressiomäärityksissä.

Atselastiinihydrokloridi

Atselastiini on pitkävaikutteinen voimakas antiallerginen ftalatsinonijohdannainen, jolla on selektiivisiä H1-reseptoriantagonistin ominaisuuksia sekä syöttösoluja stabiloivia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia. *In vivo*- (prekliinisistä) ja *in vitro* -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella atselastiini estää allergisten reaktioiden varhaisessa ja myöhäisessä vaiheessa esiintyvien kemiallisten mediaattoreiden, kuten leukotrieenien, histamiinin, verihutiuleita aktivoivan tekijän (PAF) ja serotoniinin, muodostumista ja vapautumista.

Nenän allergiaoireet alkavat lievittyä 15 minuutin kuluessa lääkkeenotosta.

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -valmistetta tutkittiin 4 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui allergista nuhaa sairastavia aikuisia ja nuoria.

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -valmistetta suihkutettiin yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa, ja sen todettiin lievittäneen nenäoireita (nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu ja nenän kutina) merkittävästi lumelääkkeeseen, pelkkään atselastiinihydrokloridiin ja pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna. Se myös lievitti silmäoireita (silmiin kutina, vuoto/vetistäminen ja punoitus) ja paransi potilaiden sairautteen liittyvää elämänlaatua (RQLQ-rinokonjuktiviittie lämänlaatukysely) merkittävästi kaikissa 4 tutkimuksessa.

Huomattava oireiden lievittyminen (nenäoireiden vaikeusasteen 50 %:n väheneminen) saavutettiin atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -valmistetta käytettäessä merkittävästi aiemmin (3 päivää tai enemmän) kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -valmisteen vaikutus pysyi flutikasonipropionaattinenäsumutteen vaikutusta 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 atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti - lääkevalmisteen antamisesta (verrattuna plaseboon). 15 minuutin kuluttua atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -lääkevalmisteen annosta 60 % potilaista raportoi oireiden pistemäärän vähentyneen kliinisesti merkittävästi, vähintään 30 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta suihkutettiin kahdesti kumpaankin sieraimeseen (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 4217 ± 2618 pg/ml*h atselastiinin osalta ja $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*h flutikasonipropionaatin osalta. Kerta-annoksen ottamisen jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani oli 0,5 tuntia atselastiinin osalta ja 1,0 tuntia flutikasonipropionaatin osalta.

Systeeminen flutikasonipropionaattialtistus oli atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta käytettäessä noin 50 % suurempi kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Systeeminen atselastiinialtistus oli vastaava atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta ja markkinoilla olevaa atselastiininenäsumutetta 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 karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymien 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 250–1000 mikrog 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 karboksyylihappometaboliittina munuaisten kautta. Suurin osa annoksesta eliminoituu erittymällä sappeen flutikasonipropionaattina ja sen metaboliitteina.

Atselastiinin kerta-annoksen ottamisen 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 samankaltaisia kuin muiden glukokortikoidien yhteydessä havaitut, ja ne liittyivät liian suurten annosten farmakologiseen vaikutukseen. Nämä löydökset eivät kuitenkaan todennäköisesti ole olennaisia, kun suositeltuja nenän 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, jotka tehtiin rotilla ja hiirillä. Eläinkokeissa glukokortikoidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia, kuten suulakihalkioita ja sikiön kasvuhidastumia. Nämäkin löydökset eivät kuitenkaan ole todennäköisesti olennaisia, kun suositeltuja nenän 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 karsinogeenisiä 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 vain emoilte toksisilla annoksilla (esim. luuston epämuodostumia havaittiin rotilla ja hiirillä, kun annos oli 68,6 mg/kg/vrk).

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti

Kun atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti-nenäsumutetta annettiin 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 valmisteen vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Glyseroli (E422)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Karmelloosinatrium
Polysorbaatti 80 (E433)
Bentsalkoniumkloridi
Fenyylietyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Ruskeasta lasista valmistettu pullo, jossa on suihkepumppu, polypropeeninenä kappale (laukaisin) ja polypropeeninen suojakorkki.

Pakkaus koot:

Yksi 25 ml pullo, joka sisältää 23 g suspensiota (vähintään 120 annosta).

Monipakkaus: kolme 25 ml pulloa, joista kukin pullo sisältää 23 g suspensiota (vähintään 360 annosta).

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40502

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allestin 125 mikrogram + 50 mikrogram/sprayning nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram suspension innehåller 1000 mikrogram azelastinhydroklorid (= 913 mikrogram azelastin) och 365 mikrogram flutikasonpropionat.

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

Hjälpämne med känd effekt:

En sprayning (0,14 g) ger 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.

Detta läkemedel är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Regelbunden användning är viktig för att uppnå full terapeutisk effekt.

Kontakt med ögonen ska undvikas.

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

En sprayning i varje näsborre två gånger dagligen (morgon och kväll).

Barn under 12 år

Allestin 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. Försiktighet bör iaktas vid användning till patienter som har gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd

Allestin kan användas för långvarig användning.

Behandlingens längd bör överensstämma med perioden av allergenexponering.

Administreringsätt

Allestin är endast avsedd för nasal användning.

Instruktion för användning

Förberedelse av sprayen:

Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder före användning genom att vända den upp och ned några gånger. Ta därefter bort skyddslocket. Innan Allestin används första gången skall den aktiveras genom att pumpen trycks ned och släpps sex gånger. Om det har gått mer än sju dagar sedan Allestin användes, skall den återaktiveras genom att trycka ned och släppa pumpen.

Användning av sprayen:

Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder före användning genom att vända den upp och ned några gånger. Ta därefter bort skyddslocket. Snyt näsan och spraya en gång i vardera näsborre samtidigt som huvudet hålls 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 godkännande för försäljning har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlats med flutikasonpropionat och ritonavir, vilka resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression. Samtidig användning bör därför undvikas, såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden (se avsnitt 4.5).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppkommer vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider administreras peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, 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).

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat genomgår omfattande förstapassagemetabolism. Den systemiska exponeringen av intranasalt flutikasonpropionat hos patienter med grav leversjukdom är således sannolikt högre. Detta kan leda till en högre frekvens av systembiverkningar. Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

Behandling med nasala kortikosteroider i doser som överstiger rekommenderade doser, kan leda till kliniskt signifikant binjurebarksuppression. Om det finns belegg för att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av perorala kortikosteroider övervägas under perioder av stress eller vid planerad kirurgi.

I allmänhet ska dosen intranasalt flutikasonpreparat minskas till den lägsta dosen vid vilken effektiv symptomkontroll av rinit bibehålls. Högre doser än den rekommenderade (se avsnitt 4.2) har inte testats för azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat. I likhet med alla intranasala kortikosteroider ska den totala bördan av systemiska kortikosteroider beaktas när andra typer av kortikosteroider ordineras samtidigt.

Hämmande längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn, och även ungdomar, som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten hämmas bör behandlingen omprövas för att om möjligt minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk 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 topiska kortikosteroider.

Noggrann kontroll krävs hos patienter med en synförändring eller 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 azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat som ges intranasalt, särskilt om det kan antas att binjurebarkfunktionen 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 behandlingen med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat vägas mot de eventuella riskerna.

Infektioner i näsans luftvägar ska behandlas med antibakteriella läkemedel eller läkemedel mot svamp, men de utgör ingen specifik kontraindikation för behandling med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat.

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

En interaktionsstudie på 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 godkännande för försäljning har kliniskt betydelsefulla interaktioner rapporterats vid användning av intranasalt och inhalerat flutikasonpropionat i kombination med ritonavir, vilket resulterade i systemiska kortikosteroid-effekter. Samtidig behandling med andra CYP3A4-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 biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Studier har visat att andra cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel kan öka systemisk exponering försumbart (erytromycin) eller i liten utsträckning (ketokonazol) av 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 risk för ökad systemisk exponering av flutikasonpropionat.

Azelastinhydroklorid

Inga interaktionsstudier med azelastinhydroklorid nässpray har utförts. Interaktionsstudier med höga orala doser har utförts. Dessa är emellertid inte relevanta för azelastinhydroklorid nässpray eftersom rekommenderade nasala doser leder till en mycket lägre systemisk exponering. Försiktighet bör dock iakttagas vid administrering av azelastin hos patienter som samtidigt tar lugnande läkemedel eller mediciner för centrala nervsystemet eftersom den lugnande effekten kan förstärkas. Alkohol kan också förstärka denna effekt (se avsnitt 4.7).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat hos gravida kvinnor. Allestin 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/metaboliter eller flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Allestin ska användas under amning enbart om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

Det finns begränsade data avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

I enstaka fall kan trötthet, utmattning, yrsel eller svaghet, som också kan orsakas av själva sjukdomen, uppkomma vid användning av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat. I dessa fall kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt. Alkohol kan öka den här effekten.

4.8 Biverkningar

Vanligen kan dysguesi, en substansspecifik obehaglig smak, upplevas efter administrering (ofta beroende på felaktig applicering, nämligen att huvudet böjts för mycket bakåt under administreringen).

Biverkningar anges nedan med organsystemklassificering och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem (ödem i ansikte eller på tungan och hudutslag), bronkospasm	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, dysgeusi (obehaglig smak), obehaglig lukt av läkemedlet			Yrsel, somnolens (dåsighet, sömnhighet)	
Ögon*					Glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis		Obehag i näsan (inklusive irritation, sveda, klåda), nysning, torrhet i näsa/svalg, hosta, halsirritation		Perforation av nässeptum**, slemhinneerosion	Sår i näsan
Magtarmkanalen				Muntorrhet	Illamående	
Hud och subkutan vävnad					Utslag, klåda, urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					Trötthet (utmattning), svaghet (se avsnitt 4.7)	

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

** Nasal septal perforering 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

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-hypofysbinjurebarkaxeln) funktion.

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

Hos dessa patienter bör behandling med Allestin fortsätta med en dos tillräcklig för att kontrollera symtomen. Binjurebarkfunktionen återhämtar sig inom några dagar och kan verifieras genom att mäta plasmakortisol.

I händelse av överdosering efter oavsiktligt peroralt intag, kan störningar på centrala nervsystemet (inklusive dåsighet, förvirring, koma, takykardi och hypotension) av azelastinhydroklorid förväntas baserat på resultaten av djurförsök.

Behandlingen av dessa tillstånd ska vara symtomatisk. Beroende på svuld mängd rekommenderas ventrikelsköljning. Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Slemhinneavsvällande medel och andra nasala preparationer för lokal användning, kortikosteroider/flutikason, kombinationer, ATC-kod: R01AD58.

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat är en syntetisk trifluorinerad 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 långverkade antiallergen substans med selektiva H1-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.

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat

I fyra kliniska studier hos vuxna och ungdomar med allergisk rinit förbättrade en sprayning med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat i varje näsborre två gånger dagligen signifikant de nasala symtomen (bestående av rinorré, nästäppa, nysning och näsklåda) jämfört med antingen placebo,

azelastinhydroklorid som monoterapi eller flutikasonpropionat som monoterapi. Allestin visade en signifikant förbättring av okulära symtom (bestående av klåda, rinnande och röda ögon) och av patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i samtliga studier.

Jämfört med en godkänd nässpray med flutikasonpropionat uppnåddes substantiell symtomförbättring (50 % minskning av nässymtomens svårighetsgrad) signifikant tidigare (tre dagar eller mer) med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray. Den överlägsna effekten av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray 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 lindringen av nässymtom 5 minuter efter administration av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat (jämfört med placebo). Vid 15 minuter efter administration av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat rapporterade 60 % av patienterna en kliniskt relevant minskning av symtompoäng på minst 30 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intranasal administrering av två sprayningar azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat 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) 4217 ± 2618 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 av flutikasonpropionat ökade med cirka 50 % vid jämförelse mellan azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray och en godkänd nässpray med flutikasonpropionat. Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray 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 större 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 läkemedelsdisplacement reaktioner 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 250–1000 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 toxikologiska studier motsvarade de 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 så som 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 högre än 3,0 mg/kg/dag en dosrelaterad minskning av fertilitetsindex. I kroniska toxicitetsstudier kunde inga reproduktionseffekter relaterade till substansen hittas i något av könen. Hos råttor, mus och kanin uppträdde embryotoxiska och teratogena effekter endast efter doser som var toxiska för modern (till exempel skelettmissbildningar hos mus och råttor vid doser om 68,6 mg/kg/dag).

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Glycerol (E422)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Karmellosnatrium
Polysorbat 80 (E433)
Bensalkoniumklorid
Fenyletylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnande: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska med en spraypump, en nasal applikator av polypropen och ett skyddslock av polypropen.

Förpackningsstorlekar:

En 25 ml flaska med 23 gram suspension (minst 120 sprayningar).

Flerpack med tre 25 ml-flaskor innehållande 23 gram suspension i varje flaska (minst 360 sprayningar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40502

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.3.2024