

鼻適暢

137/50 定量鼻用噴霧劑

Dymista Nasal Spray

137 micrograms/ 50 micrograms per actuation Nasal Spray, Suspension

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 027681 號

1 適應症和用法

1.1 過敏性鼻炎

Dymista 適用於治療6歲以上兒童及成人之中度至重度過敏性鼻炎的相關症狀。

2 劑量和用法

2.1 劑量資訊

Dymista 的建議劑量為：每次兩鼻孔各噴 1 下，每天使用二次(早上和晚上)。

可以依照症狀嚴重度調整用量，但每天用量不可超過上述建議劑量。

2.2 重要使用說明

Dymista 僅提供鼻腔內途徑使用。

每次使用前輕輕震搖瓶子。

準備使用前的空噴：首次使用 Dymista 需先空噴 6 下或直至出現均勻細霧再開始使用。當 Dymista 14 天以上未使用，需空噴 1 下或直到出現均勻細霧再使用。

避免將 Dymista 噴到眼睛。如果噴到眼睛，用清水沖洗眼睛至少 10 分鐘。

3 劑型和單位含量

Dymista 是一種鼻用噴霧劑懸浮液。每次噴霧體積為 0.137 mL 的懸浮液，其中含有azelastine hydrochloride 137 mcg 和fluticasone propionate 50 mcg (137mcg / 50mcg)。

4 禁忌症

無

5 警語及注意事項

5.1 嗜睡症 (Somnolence)

在對照臨床試驗中，曾有一些使用Dymista的患者被報導產生嗜睡症（853 名成人和青少年患者中有6 名，416 名兒童中有 2 名）[參閱不良反應 (6.1)]。應警告患者，避免在使用Dymista後，從事需要高度專注和良好運動協調的危險工作，例如操作機械或駕駛機動車。應避免同時使用 Dymista 與酒精或其他中樞神經系統抑制劑，因為可能會進一步降低警覺性和損害中樞神經系統的功能 [參閱藥物交互作用 (7.1)]。

5.2 局部鼻腔作用

在為期 2 至 52 週的臨床試驗中，接受Dymista治療的患者比接受安慰劑治療的患者更頻繁地被觀察到流鼻血 [參閱不良反應 (6)]。

在鼻腔內施用皮質類固醇(corticosteroids)的患者中，曾有鼻腔潰瘍和鼻中隔穿孔的個案被報導。在使用 Dymista 的臨床試驗中，並未觀察到鼻腔潰瘍或鼻中隔穿孔的個案。

由於corticosteroids對傷口癒合具抑制作用，近期內曾經歷過鼻腔潰瘍、鼻腔手術或鼻腔創傷的患者在傷口癒合前應避免使用Dymista。

在鼻內給予 fluticasone propionate 的臨床試驗中，曾有白色念珠菌(*Candida albicans*) 在鼻和咽喉產生局部感染的狀況。當類似感染發生時，可能需要採用適當的局部療法進行治療，並停止以 Dymista 治療。應定期檢查使用 Dymista 數月以上的患者是否有 *Candida* 感染或其他對鼻粘膜產生不良反應的跡象。

5.3 青光眼和白內障

鼻腔吸入的 corticosteroids，可能會導致青光眼和白內障的產生。因此，對於視力改變或有眼壓升高、青光眼、及或白內障病史的患者，需要密切監測。

在 612 名年齡在 12 歲以上且患有常年性過敏性 (perennial allergic) 或血管運動性鼻炎 (vasomotor rhinitis; VMR) 的青少年和成年患者的 12 個月對照試驗中，藉由眼壓測量和狹縫燈檢查評估青光眼和白內障的形成。在參與該研究的 612 名患者中，405 名患者被隨機分配接受 Dymista (每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下)，207 名患者隨機接受 fluticasone propionate 鼻用噴霧劑 (每天 1 次，每個鼻孔各噴 2 下)。在 Dymista 組中，一名患者在第 6 個月時有眼壓升高情形發生。此外，有 3 名患者在第 6 個月時及 1 名在第 12 個月 (治療結束) 時，有證據顯示有後囊下白內障 (posterior subcapsular cataract) 情形發生。在 fluticasone propionate 組中，3 名患者在第 12 個月 (治療結束) 時有後囊下白內障 (posterior subcapsular cataract) 情形發生。

5.4 免疫抑制

使用抑制免疫系統的藥物 (如 corticosteroids) 者比健康的人更容易受到感染。例如，水痘 (Chickenpox) 和麻疹 (measles) 在使用 corticosteroids 的易感染兒童或成人中，可能會有更嚴重、甚至致命的病程。對於沒有患過這些疾病，或接受過適當免疫接種的兒童或成人，應特別注意避免暴露於感染源。

Corticosteroids 給藥的劑量、途徑和持續時間如何影響發生播散性感染的風險尚不清楚。潛在疾病和先前使用 corticosteroids 治療對風險的影響也是未知的。如果暴露於水痘，可能就會需要使用水痘帶狀疱疹免疫球蛋白 (varicella zoster immune globulin; VZIG) 進行預防。如果暴露於麻疹，則可能就會需要使用合併的肌內免疫球蛋白 (intramuscular immunoglobulin, IG) 進行預防。(有關完整的 VZIG 和 IG 處方資訊，請參閱相應的包裝說明書。) 如果出現水痘，可考慮使用抗病毒藥物進行治療。

對於有活動性或靜止性 (quiescent) 呼吸道結核感染 (tuberculous infections) 的患者、未經治療的局部或全身性真菌或細菌感染、全身性病毒或寄生蟲感染、或眼部單純疱疹，應謹慎使用 corticosteroids，因為有惡化這些感染的可能。

5.5 下視丘—腦垂體—腎上腺 (HPA) 軸作用

當使用高於建議劑量的鼻內類固醇或敏感性個體使用建議劑量下，可能出現全身性皮質類固醇效應，如皮質醇增多 (hypercorticism) 和腎上腺抑制 (adrenal suppression)。如果發生這種變化，應與停止口服皮質類固醇治療的標準程序一樣，緩慢的停用 Dymista 的劑量。同時併用鼻內皮質類固醇與其他吸入皮質類固醇，可能增加皮質醇增多的症狀或徵狀及/或 HPA 軸抑制的風險。

用局部皮質類固醇替代全身性皮質類固醇，可能會伴隨腎上腺功能不全的徵狀，此外，一些患者可能出現戒斷症狀，例如關節及/或肌肉疼痛、疲倦和抑鬱。在曾長期使用全身性皮質類固醇療程轉用局部皮質類固醇治療的患者，應小心監測可能因壓力導致的急性腎上腺皮質功能不全 (acute adrenal insufficiency)。在那些需要長期全身性皮質類固醇治療的氣喘 (asthma) 或其他臨床症狀的患者中，全身性皮質類固醇過快的減少可能導致其症狀嚴重惡化。

5.6 使用 Cytochrome P450 3A4 抑制劑

Ritonavir 和其他強效 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑會顯著增加使用 fluticasone propionate 鼻用噴霧劑患者之血漿 fluticasone propionate 暴露量，導致血清皮質醇 (serum cortisol) 的濃度顯著降低 [參閱藥物交互作用 (7.2) 和臨床藥理學 (12.3)]。上市後使用期間曾報告過，接受 fluticasone propionate 和 ritonavir 的患者存在臨床上顯著的藥物交互作用，導致全身性皮質類固醇效應，包括庫欣氏症 (Cushing syndrome) 和腎上腺抑制 (adrenal suppression) 之情形。因此，不建議使用這個組合，除非

對患者的潛在益處超過全身皮質類固醇副作用的風險，而在此情況下應監測患者的全身性皮質類固醇副作用。

當 Dymista 和其他強效的 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)合併使用時應謹慎 [參閱藥物相互作用 (7.2) 和臨床藥理學 (12.3)]。

5.7 對生育能力的作用

當給予兒童患者時，皮質類固醇可能導致生長速度降低。定期監測使用 Dymista 的兒童患者的生長情況 [參閱特殊人群中的使用 (8.4)]。

6 不良反應

使用全身和局部皮質類固醇可能導致以下情況：

- 嗜睡症 [參閱警語及注意事項 (5.1)]
- 局部鼻腔影響，包括流鼻血、鼻腔潰瘍、鼻中隔穿孔、傷口癒合受損和白色念珠菌感染 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 青光眼和白內障 [參閱警語和注意事項 (5.3)]
- 免疫抑制 [參閱警語和注意事項 (5.4)]
- 下視丘－腦垂體－腎上腺 (HPA) 軸作用，包括生長減緩 [參閱警語和注意事項 (5.5和5.7)、特殊人群中的使用 (8.4)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種相當不同的條件下進行的，因此在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比率，不能直接與另一種藥物在臨床試驗中的比率進行比較，且可能無法反映實際觀察到的比率。

成人和12歲以上的青少年

下述成人和12歲以上青少年的安全性數據反映了在 3 個為期2週的雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，患有季節性過敏性鼻炎的 853 名患者（12歲以上；36% 男性和 64% 女性）對 Dymista 的暴露。3項臨床試驗的種族分佈為 80% 白人、16% 黑人、2% 亞洲人和 1% 其它種族。

在為期 2 週的 3 個安慰劑對照臨床試驗中，3411 名患有季節性過敏性鼻炎的患者分別使用每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下 Dymista、azelastine hydrochloride 鼻用噴霧劑、fluticasone propionate 鼻用噴霧劑或安慰劑進行治療。azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 比較組使用與 Dymista 相同的載體和裝置，且未在市面上銷售。總體而言，Dymista 治療組的不良反應發生率為 16%、azelastine hydrochloride 鼻用噴霧劑組為 15%、fluticasone propionate 鼻用噴霧劑組為 13%，安慰劑組為 12%。總體而言，Dymista 組和安慰劑組中皆有 1% 的患者因不良反應而停藥。

表 1 包含在季節性過敏性鼻炎對照臨床試驗中，用 Dymista 治療的患者中，報告頻率 ≥ 2% 且比安慰劑組更頻繁的不良反應。

表1. 使用 Dymista 進行 2 周治療的安慰劑對照試驗，在成人和青少年季節性過敏性鼻炎患者中，發生率 ≥ 2% 並且頻率高於安慰劑組的不良反應。

	每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下			
	Dymista (N=853)*	Azelastine Hydrochloride 鼻用噴 霧劑† (N=851)	Fluticasone Propionate 鼻用噴霧 劑† (N=846)	安慰劑組 (N=861)
味覺障礙	30(4%)	44(5%)	4(1%)	2(< 1%)
頭痛	18(2%)	20(2%)	20(2%)	10(1%)
流鼻血	16(2%)	14(2%)	14(2%)	15(2%)

*安全性族群(Safety population) N=853，意向治療族群(intent-to-treat population) N=848

†非上市產品。

在上述試驗中，有<1%接受 Dymista 治療（853 例中有 6 例）或安慰劑（861 例中有 1 例）的患者報告有嗜睡症 [參閱警語及注意事項（5.1）]。

6-11 歲的兒童患者

以下描述的 6-11 歲孩童的安全性數據反映了 152 例有季節性過敏性鼻炎的患者（6-11 歲；57% 男性和 43% 女性）在為期 2 週的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中對 Dymista 的暴露。臨床試驗的種族分佈為 69% 白人、31% 黑人，2% 亞洲人和 2% 其他種族。

在為期 2 週的安慰劑對照臨床試驗中，季節性過敏性鼻炎患者使用每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下 Dymista 或安慰劑。總體而言，Dymista 治療組的不良反應為 16%，而安慰劑組為 12%。總體而言，Dymista 組和安慰劑組中皆有 1% 的患者因不良反應而停藥。

表 2 包含在季節性過敏性鼻炎對照臨床試驗中，用 Dymista 治療的患者中，報告頻率≥2% 且比安慰劑組更頻繁的不良反應。

表 2. 使用 Dymista 進行 2 周治療的安慰劑對照試驗，在 6-11 歲兒童季節性過敏性鼻炎患者中，發生率 ≥2% 並且頻率高於安慰劑組的不良反應。

	每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下	
	Dymista (N=152)*	安慰劑組 (N=152)
味覺障礙	6(4%)	0(0%)
流鼻血	6(4%)	4(3%)

*安全性族群 N = 152，意向治療族群 N = 152

在上述試驗中，沒有嗜睡症的報告 [參閱警語及注意事項（5.1）]。

成人和 12 歲以上青少年的長期（12 個月）安全性試驗：

在為期 12 個月的開放性、活性對照臨床試驗中，404 名患有常年性過敏性鼻炎(perennial allergic rhinitis)或血管運動性鼻炎(vasomotor rhinitis)的亞洲患者（240 名男性和 164 名女性）接受 Dymista 治療，每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下。

在此針對成人和 12 歲以上青少年進行的為期 12 個月的開放性、活性對照的長期安全性試驗中，404 名患有常年性過敏性鼻炎(perennial allergic rhinitis)或血管運動性鼻炎(vasomotor rhinitis)的患者接受 Dymista 治療，每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下；207 名患者接受 fluticasone propionate 鼻用噴霧治療，每天 1 次，每個鼻孔每天各噴 2 下。總體而言，Dymista 治療組的不良反應發生率為 47%，fluticasone propionate 鼻用噴霧組則為 44%。Dymista 最常見的不良反應（≥2%）是頭痛、發熱、咳嗽、鼻塞、鼻炎、味覺障礙、病毒感染、上呼吸道感染、咽炎、疼痛、腹瀉和流鼻血。在 Dymista 治療組中，7 名患者（2%）發生輕度流鼻血，1 名患者（<1%）發生中度流鼻血。在 fluticasone propionate

鼻用噴霧治療組中，1 名患者 (<1%) 有發生輕度流鼻血。沒有患者發生嚴重流鼻血的報告。在進行了詳細的鼻腔檢查後，並未觀察到鼻腔潰瘍或鼻中隔穿孔。用 Dymista 治療的 404 名患者中有 11 名 (3%)，使用 fluticasone propionate 鼻用噴霧治療的 207 名患者中有 6 名 (3%) 因不良事件而停止試驗。

6-11 歲兒童患者的長期 (3 個月) 安全性試驗

在為期 3 個月的開放性、活性對照臨床試驗中，264 名患有過敏性鼻炎的患者 (60% 男性，40% 女性) (80% 白人、19% 黑人、4% 亞洲人和 2% 其他種族)，接受 Dymista 治療，每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下。

在為期 3 個月的開放性、活性對照安全性試驗中，264 名 6-11 歲有過敏性鼻炎 (根據研究者的評估) 的兒童患者 (≥6 歲至 <9 歲有 128 名、≥9 歲至 <12 歲有 136 名) 用 Dymista 治療，每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下；89 名患者 (≥6 歲至 <9 歲有 44 名、≥9 歲至 <12 歲有 45 名) 接受用 fluticasone propionate 鼻用噴霧治療，每天 2 次，每次每個鼻孔各噴 1 下。總體而言，Dymista 治療組的不良反應發生率為 40%，fluticasone propionate 鼻用噴霧組則為 36%。Dymista 最常見的不良反應 (≥2%) 是流鼻血、頭痛、口咽疼痛、嘔吐、上腹痛、咳嗽、發熱、中耳炎、上呼吸道感染、腹瀉、噁心、外耳炎和蕁麻疹。在 Dymista 治療組中，23 名患者 (9%) 發生輕度流鼻血，3 名患者 (1%) 發生中度流鼻血。在 fluticasone propionate 鼻用噴霧治療組中，8 名患者 (9%) 有輕度流鼻血。沒有患者發生嚴重流鼻血的報告。在進行了詳細的鼻腔檢查後，並未觀察到鼻腔潰瘍或鼻中隔穿孔。用 Dymista 治療的 264 名患者中有 4 名 (2%)，使用 fluticasone propionate 鼻用噴霧治療的 89 名患者中有 3 例 (3%) 因不良事件而停止試驗。在接受 Dymista 治療的孩童中有兩例嗜睡症報告，其中一例為嚴重報告[參閱警語及注意事項 (5.1)]。

6.2 上市後經驗

以下為 Dymista 或其中一種成分 (azelastine 和 fluticasone) 的自發性通報不良事件。由於這些事件是由不確定大小的群體自發性通報的，因此不可能可靠地估計不良事件發生的頻率或與藥物暴露建立因果關係。

心臟疾病：心房顫動、心跳加快、心悸

眼睛疾病：視力模糊、白內障、結膜炎、眼睛乾燥和刺激感、眼睛腫脹、青光眼、眼壓升高、視力異常、乾眼症

胃腸道疾病：噁心、嘔吐

一般疾病和給藥部位情況：疼痛(aches 和 pain)、用藥部位刺激、胸痛、面部和舌頭水腫、疲勞、耐受性

免疫系統疾病：極少數個案發生嚴重過敏性反應(anaphylaxis)及類過敏性反應(anaphylactoid reactions)

肌肉骨骼和結締組織疾病：抑制生長[參閱特殊人群中的使用 (8.4)]

神經系統疾病：嗅覺和味覺紊亂或喪失、頭暈、不自主的肌肉收縮、感覺異常、嗅覺倒錯

精神疾病：焦慮、困惑、緊張

腎臟和泌尿系統疾病：尿滯留

呼吸道、胸腔和縱隔疾病：支氣管痙攣、咳嗽、發音困難、呼吸困難、聲音嘶啞、鼻中隔穿孔、鼻部不適、鼻腔乾燥、鼻瘡、鼻腔潰瘍、喉嚨痛、喉嚨乾燥和刺激、聲音改變、喘鳴

皮膚和皮下組織疾病：血管性水腫、紅斑、面部腫脹、瘙癢、皮疹、蕁麻疹

血管疾病：高血壓

7 藥物交互作用

Dymista 尚未進行過正式的藥物交互作用研究。複方藥物的交互作用預期可由各別單方成分的交互作用所得知。

7.1 中樞神經系統抑制劑

應避免同時使用 Dymista 與酒精或其他中樞神經系統抑制劑，因為可能會出現嗜睡症和中樞神經系統功能不全的表現 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

7.2 CytochromeP450 3A4

Ritonavir (一種強效 CYP3A4 抑制劑) 會顯著增加使用 fluticasone propionate 水性鼻用噴霧劑患者之血漿 fluticasone propionate 暴露量，導致血清皮質醇濃度顯著降低 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。

在上市後使用期間曾報導過，接受 fluticasone propionate 和 ritonavir 的患者存在臨床上顯著的藥物交互作用，導致全身性皮質類固醇影響，包括庫欣氏症(Cushing syndrome)和腎上腺抑制(adrenal suppression)之情形。因此，不建議使用這個組合，除非對患者的潛在益處超過全身性皮質類固醇副作用的風險，而在此情況下應監測患者的全身性皮質類固醇副作用。

多劑量(multiple)給予 200 mg Ketoconazole(也是一種強效的 CYP3A4 抑制劑)且達到穩定狀態後(steady-state)後，會導致 fluticasone propionate(當以口腔吸入途徑給予單劑 1000mcg fluticasone propionate)的血漿暴露量增加，並造成血漿皮質醇 AUC 的降低，但對皮質固醇尿液排泄沒有影響。

當 Dymista 與 ketoconazole 和其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑併用時，應謹慎使用。

8 特定族群使用情況

8.1 孕婦

風險摘要

Dymista上市後有限的孕婦使用資料顯示，未發現任何與Dymista相關的流產(miscarriage)、先天性缺陷(birth defects)或其他有害母體或胎兒之風險；而Dymista內含之各別成分已上市數十年。

雖然在妊娠期使用fluticasone propionate鼻腔製劑的相關數據資料有限，但臨床研究數據資料顯示，使用吸入性fluticasone propionate並未顯示出有害母體或胎兒結果的風險增加。

目前Dymista動物生殖研究仍不可得，然而現在已經有針對Dymista的各別單方成分：azelastine hydrochloride和fluticasone propionate進行之研究。在動物生殖研究中，當投予口服azelastine hydrochloride約10倍每日臨床劑量時，未有證據顯示azelastine hydrochloride會對動物胎兒造成傷害；在器官形成期間(organogenesis)，以口服途徑在懷孕鼯鼠、大鼠和兔子投予azelastine hydrochloride 530倍及更高於人類每日最高建議吸入劑量(maximum recommended human daily intranasal dose, MRHDID) 0.548mg時，會產

生發育毒性，包括結構異常(structural abnormalities)、胚胎 - 胎兒存活率(embryo-fetal survival)降低和胎兒體重減輕情形發生；然而，基於動物劑量轉換至人類劑量的倍數相當高，這些動物進行研究發現與人類孕婦之間的關聯性依然存疑。

在動物生殖研究中，大鼠由鼻腔吸入fluticasone propionate足以產生母體毒性之劑量(以mcg/m²為計算基準，小於人類每日最高建議吸入劑量時)，會造成胎兒體重減輕，但並不會誘發畸胎(teratogenicity)。以皮下(subcutaneously)途徑投與大鼠、鼯鼠和兔子fluticasone propionate足以產生母體毒性之劑量(以mcg/m²為計算基準，小於人類每日最高建議吸入劑量200 mcg時)，可觀察到胎兒畸形，此為皮質類固醇(corticosteroids)之特性、胎兒體重減輕和/或骨骼變異(請參閱數據資料)。依據皮質類固醇的使用經驗，啮齒類動物(rodents)比人類更容易受到皮質類固醇的畸胎作用(teratogenic effects)影響。特定族群的主要先天性缺陷和流產之估計背景風險值(estimated background risk)仍不清楚。懷孕都會有先天性缺陷、流產或其他不良後果之背景風險，以美國一般群眾來說，在臨床上認可的懷孕情況下，主要先天性缺陷和流產的估計背景風險值分別為2-4%和15-20%。

數據資料

動物數據

azelastine hydrochloride：在鼯鼠胚胎 - 胎兒發育研究中(embryo-fetal development study)，於器官形成期間(organogenesis)以口服方式投予母體azelastine hydrochloride劑量68.6 mg/kg/day(以mg/m²計算，約610倍成人MRHDID劑量時)，可觀察到胚胎 - 胎兒死亡(embryo-fetal death)、結構異常(cleft palate; short or absent tail; fused, absent or branched ribs)、延遲骨化(delayed ossification)和胎兒體重減輕情形，且造成母體毒性(以母體體重減輕為證)。以口服方式給予鼯鼠母體azelastine hydrochloride 劑量3 mg/kg/day時(以mg/m²計算，約25倍的成人每日最高建議吸入劑量)，鼯鼠胎兒或母體皆未出現上述作用。

在懷孕大鼠胚胎 - 胎兒發育研究中，於妊娠第7天至第17天的器官形成期間，以口服方式投予母體azelastine hydrochloride劑量30 mg/kg/day (以mg/m²計算方式，約為人類成人每日最高建議吸入劑量的530倍)，未出現母體毒性，但會導致胎兒出現結構異常(oligo-and brachydactylia)、延遲骨化(delayed ossification)和骨骼變異(skeletal variations)之現象。當口服投予azelastine hydrochloride劑量為68.6mg/kg/day (以mg/m²計算方式，約1200倍的人類每日最高建議吸入劑量)時，會造成胚胎 - 胎兒死亡(embryo-fetal)、胎兒體重減輕，並對母體產生嚴重毒性；以口服方式投予大鼠劑量3 mg/kg/day (以mg/m²計算方式，約55倍的人類成人每日最高建議吸入劑量)時，胎兒或母體皆未出現以上作用。

在懷孕兔子胚胎 - 胎兒發育研究中，在妊娠第6天至第18天的器官形成期間，以口服方式投予母體azelastine hydrochloride劑量30 mg/kg/day (以mg/m²計算方式, 約1100倍之成人MRHDID)，會造成流產、延遲骨化、減輕胎兒體重，並對母體產生嚴重毒性。以口服方式給予兔子劑量0.3 mg/kg/day(以mg/m²計算，約10倍的人類每日最高建議吸入劑量)，胎兒或母體皆未出現上述作用。

在懷孕大鼠妊娠後期到哺乳期發育研究中，於妊娠後期第17天至哺乳期第21天，投予母體azelastine hydrochloride 30 mg/kg/day，(以mg/m²計算方式, 約達人類每日最高建議吸入劑量的530倍)，對幼鼠之發育並未產生有害的影響。

fluticasone propionate：

於器官形成期間，以皮下施打途徑投予懷孕大鼠和鼯鼠fluticasone propionate的胚胎發育研究中，fluticasone propionate在此二物種皆具有致畸胎性(teratogenic)。

在大鼠中，投予母體皮下注射劑量100mcg/kg/day (以mg/m²計算，約為人類每日最高建議吸入劑量的5倍)時，會出現母體毒性，並且大鼠胎兒會產生臍膨出(Omphalocele)、體重減輕和骨骼變異。當投予母體皮下注射劑量30 mcg/kg/day(以mg/m²計算，約為1倍的人類每日最高建議吸入劑量時)，胎兒或母體都未出現上述作用。

當投予鼯鼠皮下注射劑量45mcg/kg/day (以mg/m²計算，約為人類每日最高建議吸入劑量1倍時)，可觀察到鼯鼠胎兒出現腭裂 (Cleft palate) 和胎兒骨骼變異。當投予妊娠鼯鼠(mice)皮下注射劑量15 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約為人類每日最高建議吸入劑量約0.4倍時)，則胎兒或母體皆未出現上述作用。

在懷孕大鼠(rat)胚胎發育研究中，於器官形成期間，以鼻腔吸入途徑投予懷孕大鼠fluticasone propionate劑量25.7 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約人類每日最高建議吸入劑量約1倍)時，會觀察到胎兒體重降低和骨骼變異以及母體毒性。然而，未有致畸胎性(teratogenicity)之證據。

當給予懷孕大鼠鼻腔吸入劑量5.5 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約0.25倍的人類每日最高建議吸入劑量)時，則胎兒或母體都不會出現以上反應。

在懷孕兔子(rabbit)胚胎發育研究中，於器官形成期間，以皮下施打途徑投予fluticasone propionate劑量0.57 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約0.06倍的人類每日最高建議吸入劑量及更高劑量)時，會造成母體毒性，並觀察到胎兒體重減輕。

當給予懷孕兔子皮下注射劑量4 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約人類每日最高建議吸入劑量的0.4倍)時，觀察到一例胎兒腭裂(cleft palate)顯示其致畸胎性(Teratogenicity)。

當給予懷孕兔子皮下注射劑量0.08 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約0.01倍的人類每日最高建議吸入劑量)時，則胎兒或母體皆未出現上述作用。

經由皮下注射投予鼯鼠(mice)和大鼠(rats)fluticasone propionate，以及以口服途徑投予兔子fluticasone propionate，均可觀察到fluticasone propionate會穿越胎盤。

在懷孕大鼠(rat)周產前後發育研究中，由妊娠晚期、分娩到哺乳期間(妊娠期第17天到產後第22天)，給予母體fluticasone propionate皮下注射劑量50 mcg/kg/day (以mg/m²計算，約2倍人類每日最高建議吸入劑量)，fluticasone propionate並未伴隨有幼鼠體重減少之現象，對發育情況的指標(developmental landmarks)－學習、記憶、反應或生育能力均未構成影響。

8.2 哺乳期

風險摘要

目前還沒有關於azelastine hydrochloride或fluticasone propionate是否會分泌到哺乳婦女的乳汁對哺乳嬰兒、或對乳汁生成的影響之數據資料。應在哺乳婦女使用Dymista的期間，應監測哺乳嬰兒對乳汁的排斥現象(signs of milk rejection) (請參閱臨床考慮因素)。Fluticasone propionate會分泌到大鼠乳汁中 (請參閱數據資料)，其他皮質類固醇也曾在人類母乳汁中被檢測到。然而，經鼻腔吸入治療劑量後，血漿中fluticasone propionate的濃度很低，因此人類母乳汁中fluticasone propionate濃度也相應得更低 [請參閱見臨床藥理學 (12.3)]。哺餵母乳所帶來的發育和健康益處，與母親在臨床上需要使用Dymista以及Dymista對哺乳嬰兒造成的任何可能不利影響，應同時一併考慮。

臨床考慮因素

監測不良反應

應監測使用Dymista治療的哺乳婦女之哺乳嬰兒對母乳排斥的現象，此現象可能與azelastine hydrochloride造成母乳的苦味有關。

數據資料

對哺乳大鼠皮下注射10 mcg/kg劑量的tritiated fluticasone propionate後，可於大鼠乳汁中檢測到可測量的放射性 (radioactivity)。

8.4 兒童使用情況

在6至11歲季節性過敏性鼻炎的兒童患者使用Dymista是由臨床試驗的安全性及療效數據(在對照臨床試驗中，有416位6至11歲過敏性鼻炎的患者，以Dymista進行治療)及這個年齡層使用azelastine hydrochloride鼻用噴霧劑和fluticasone propionate鼻用噴霧劑已建立的療效及安全所支持。[請參閱不良反應(6.1)和臨床研究(14)]。

在上述小兒研究中，有61位年齡為4至5歲的患者，接受了Dymista治療。4至5歲孩童使用Dymista治療的安全性結果，與6至11歲兒童相似，但療效尚未建立。

Dymista對4歲以下的兒童患者的安全性和療效，尚未進行研究確認。

對照臨床試驗顯示，鼻內皮質類固醇可能導致兒童患者生長速度減緩，這種影響是在沒有實驗室證據顯示下視丘-垂體-腎上腺軸受到抑制的情況下觀察到的，說明了跟一些常用的下視丘-垂體-腎上腺軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis or HTPA axis)功能測試相比，生長速度這項指標在研究兒童患者全身皮質類固醇暴露時的靈敏度更高。這種與鼻內皮質類固醇相關的生長速度減緩的長期影響，包括對最後長大成人後身高的影響，尚不清楚。停止鼻內皮質類固醇治療後，能否讓生長速度「趕上進度」的可能性尚未充分進行研究。應定期監測接受鼻內皮質類固醇(包括Dymista)的兒童患者的生長情況(例如利用身高測量器(stadiometry)去測量身高)，應將延長治療可能導致的生長速度影響，與在臨床上獲取的益處和各種替代治療方法的風險/效益，三者加以權衡輕重。

8.5 老年人使用

Dymista的臨床試驗中，並未收納足夠的65歲及以上的患者，以確定他們跟年輕患者的反應是否不同，其他已報導的臨床經驗則尚未發現老年患者和年輕患者之間的反應差異。一般而言，應該謹慎選擇老年患者的劑量，通常要從最低治療劑量開始給予，因為老年患者有較高頻率發生肝、腎或心臟功能降低，以及伴隨其他疾病或接受其他藥物治療。

10 過量用藥

Dymista：Dymista內含azelastine hydrochloride和fluticasone propionate兩種成分，因此，以下所描述個別單方成分的過量相關風險，也適用於Dymista。

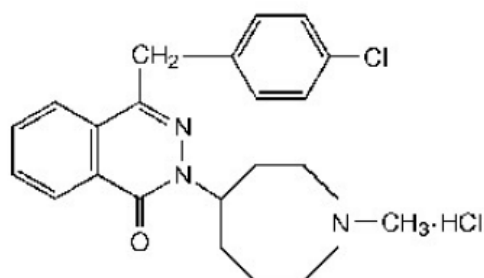
Azelastine hydrochloride：至今沒有azelastine hydrochloride過量使用的報告。由於一瓶23g的Dymista含有約23mg的azelastine hydrochloride，成人使用此劑型下，即便發生急性的azelastine hydrochloride過量使用，除了增加嗜睡之外，不太可能會導致臨床上顯著的不良事件。在成人臨床試驗中，單一劑量口服azelastine hydrochloride(最高16 mg)並未導致嚴重不良事件增加。如果發生藥物過量使用，應採取一般支持性措施(supportive measures)加以處理。目前還沒有Dymista的解毒劑。口服抗組胺劑(antihistamines)有可能對兒童造成嚴重的不良反應，因此不應將Dymista放在孩童可觸及的地方。

Fluticasone propionate：慢性fluticasone propionate過量使用可能導致皮質醇增多症(hypercorticism)的症狀/徵狀[請參閱警告和注意事項(5.5)]在健康志願受試者中，鼻腔給予fluticasone propionate每天兩次，每次2mg(10倍建議劑量)，持續7天，觀察到有良好的耐受性。已有健康志願受試者研究，探討單次口服fluticasone propionate劑量達16mg時的情況，未發生急性毒性作用。當健康志願受試者每天口服劑量達80mg，重複持續10天；以及病患的口服劑量每天達10mg，重複連續14天時，兩者對以上劑量的耐受性良好。不良反應的嚴重程度為輕度到中度，發生率在治療組和安慰照組間相似。由於一瓶23g的Dymista含有約8.5mg fluticasone propionate，在這種劑型下，不太可能會發生急性的使用過量。

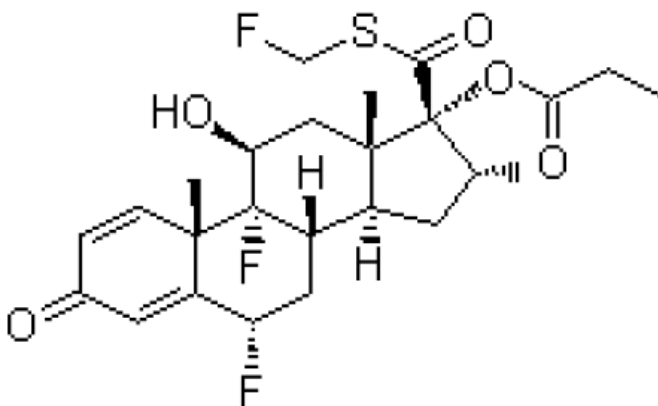
11 說明

Dymista (azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate) 鼻用噴霧劑是配製成由鼻腔內使用的白色均質定量噴霧懸浮液劑。它是固定劑量之複方產品，含抗組胺劑(H₁ receptor antagonist)和皮質類固醇(corticosteroid)這些活性成分。

Azelastine hydrochloride此活性成分為白色無味結晶粉末，具有苦味。它的分子量為418.37，難溶於水、甲醇(methanol)和丙二醇(propylene glycol)，微溶於乙醇(ethanol)、辛醇(octanol)和甘油(glycerin)。它的熔點為225°C，pH值為5.2。其化學式為：(±)-1-(2H)-phthalazinone,4-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-, monohydrochloride，其分子式為C₂₂H₂₄ClN₃O•HCl，其化學結構如下：



Fluticasone propionate 這種活性成分是白色粉末，熔點為273°C，分子量為500.6，實驗式為C₂₅H₃₁F₃O₅S。它幾乎不溶於水，易溶於二甲基亞砷(dimethyl sulfoxide)和二甲基甲醯胺(dimethylformamide)，微溶於甲醇和95%的乙醇。Fluticasone propionate 是一種合成的皮質類固醇，其化學式為：S-(fluoromethyl)-6α,9-difluoro-11β-17-dihydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta1,4-diene-17β-carbothioate, 17-propionate，其化學結構如下：



Dymista鼻用噴霧劑(含azelastine hydrochloride和Fluticasone propionate)，每一噴等滲壓水懸浮液中含137 mcg/50 mcg的懸浮液，相當於0.1%的azelastine hydrochloride和0.037%的微粉化(micronized)的Fluticasone propionate 懸浮液，而該等滲壓水懸浮液內含glycerol、microcrystalline cellulose、carmellose sodium、phenylethyl alcohol (2.5 mg/g)、disodium edetate、benzalkonium chloride (0.1 mg/g)、polysorbate 80 和purified water。Dymista的pH值約為6.0。

Dymista在準備使用前的空噴後[請參閱劑量和用法 (2.2)]，每定量噴霧會噴出平均體積0.137mL的懸浮液，其含有137 mcg的azelastine hydrochloride (相當於125 mcg的azelastine 基劑)和50 mcg的Fluticasone propionate。完成準備使用前的空噴後，每瓶23 g重的Dymista可噴出120次定量噴霧。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Dymista：Dymista含有azelastine hydrochloride和fluticasone propionate 兩種成分，因此，以下各個成分作用機制之說明，亦適用於Dymista。這些藥品代表兩種不同的藥物類別，組織胺H₁受體拮抗劑(histamine H₁-receptor antagonist)和合成皮質類固醇(synthetic corticosteroid)。

Azelastine hydrochloride

Azelastine hydrochloride是一種phthalazinone衍生物，在分離出的組織，動物模式和人體中表現出組織胺H₁受體拮抗劑活性。Dymista鼻用噴霧劑中azelastine hydrochloride是以外消旋混合物形式投予，在體外研究中，與鏡像異構物之間的藥理活性並無差異。主要代謝產物去甲基腺嘌呤(desmethylazelastine)也具有H₁受體拮抗劑之活性。

Fluticasone propionate

Fluticasone propionate是一種合成的trifluorinated corticosteroid具有抗發炎的活性。在cloned human glucocorticoid受體系統的體外劑量反應試驗中分別在濃度1.25 and 0.17 nM 皆提供了50%的反應(包含結合與基因表達)。在這些測定中，fluticasone propionate效力比dexamethasone高3至5倍。來自人類McKenzie血管收縮劑測定的數據也支持其有效的糖皮質激素活性。這些發現與臨床的相關性尚不清楚。

Fluticasone propionate 影響過敏性鼻炎症狀的詳細作用機轉尚不清楚。目前的資料已顯示Corticosteroids對於參與發炎反應的多種類型細胞(例如肥大細胞，嗜酸性粒細胞，嗜中性粒細胞，巨噬細胞和淋巴細胞)及介質(例如：histamine, eicosanoids, leukotrienes 及 cytokines)具有廣泛的作用。

12.2 藥物效應動力學

對心臟的影響

在一項安慰劑對照試驗(收錄95例過敏性鼻炎患者)中，根據心電圖上校正後的QT間期(QTc)，沒有證據顯示azelastine hydrochloride(每鼻孔2噴，一天二次，共56天)對心臟再極化的影響。多劑量口服給予azelastine 4mg或8mg，一天兩次，QTc的平均變化量分別為7.2毫秒和3.6毫秒。

執行交互作用研究，評估同時給予口服azelastine hydrochloride與erythromycin或ketoconazole對心臟再極化的影響。根據連續心電圖的分析，這些藥物對QTc沒有影響。

12.3 藥物動力學

吸收

每鼻孔兩噴鼻腔內給藥Dymista鼻用噴霧劑後(548 µg azelastine hydrochloride 和 200 µg fluticasone propionate)，測得azelastine的最高血漿峰濃度(C_{max})平均值(±標準差)為194.5±74.4 pg/mL，fluticasone propionate則為10.3±3.9 pg/mL，而azelastine的平均總暴露量(AUC)為4217±2618 pg/mL*hr，及fluticasone則為97.7±43.1 pg/mL*hr。單劑給藥後，azelastine達到最高血漿濃度的時間中位數(T_{max})為0.5小時，fluticasone為1.0小時。

以Dymista鼻用噴霧劑投予azelastine hydrochloride的全身性生體可用率與單獨投與azelastine hydrochloride鼻噴劑(Astelina[®])相當(大約40%)，以Dymista鼻用噴霧劑投予fluticasone之全身性生體可用率較單獨投與fluticasone propionate鼻噴劑高44-61%(fluticasone單方鼻用噴霧劑之生體可用率小於2%)，由於鼻腔給藥的生體可用率很低，因此fluticasone propionate之藥物動力學參數是透過其他投與途徑獲得。口服給予放射性標記之fluticasone propionate的研究顯示，可忽略的口服生體可用率和血漿中的高提取。大部分循環放射性是由非活性代謝物所造成。

分布

根據靜脈注射及口服途徑，azelastine hydrochloride達穩定狀態下的分佈體積為14.5 L/kg。使用人體血漿執行的體外試驗結果顯示，azelastine hydrochloride及其代謝物desmethylazelastine，的血漿蛋白結合率分別約為88%與97%。

靜脈注射給藥後fluticasone propionate的初始動態期(initial disposition phase)極快速，此特性與其高脂溶性與組織結合一致。平均分布體積為4.2 L/kg。

Fluticasone propionate的人類血漿蛋白結合率平均為91%且與濃度無明顯相關性。Fluticasone propionate可與紅血球產生微弱且可逆的結合，並會在紅血球與血漿間達到平衡狀態。Fluticasone propionate與人類皮質素載運蛋白（transcortin）沒有顯著結合。

代謝

Azelastine hydrochloride藉由肝臟cytochrome P450氧化代謝成主要活性代謝物desmethylazelastine。尚未鑑定出負責azelastine生物轉化作用的特定細胞色素P450 isoforms。Azalastine的總清除率約為0.50 L/kg/hr。唯一在人體內被偵測到的循環代謝物，為fluticasone propionate的17β-羧酸(17β- carboxylic acid)衍生物，其是經由CYP3A4路徑代謝而來。在體外實驗中，此非活性代謝物對於人類肺部細胞質中糖皮質素受體的親和力較原型藥低（約1/2000），並且動物研究中顯示可忽略的藥理活性。在體外人體肝癌細胞試驗檢測到的其他代謝物，並未在人體內偵測到。fluticasone propionate的平均總清除率相對較高(大約66 L/hr)。

排除

藉由鼻腔內投與Dymista，azelastine hydrochloride 之排除半衰期約為25小時。而口服放射性物質標定的azelastine hydrochloride後，約75%藉由糞便排泄且其中≤10%為原型藥物。

靜脈注射fluticasone propionate後，會有多重指數動力學（polyexponential kinetics）現象，終端排除半衰期約為7.8小時。放射性標記劑量以代謝物形式從尿液排除的比例少於5%，其餘均以原型藥物與代謝物形式從糞便排除。

特殊族群

Dymista並無針對特殊族群進行研究，且尚未有不同性別之藥物動力學資料。

肝功能不全：肝功能不全並不會影響以口服給藥後azelastine hydrochloride的藥物動力學參數。

腎功能不全：根據azelastine hydrochloride之口服單劑量試驗，腎功能不全的患者(creatinine clearance <50 mL/min)的C_{max} 與AUC較健康受試者高70-75%，而到達C_{max} 的時間則沒有改變。

年齡：口服給予azelastine hydrochloride後的藥物動力學參數，不會受到年齡的影響。

性別：口服給予azelastine hydrochloride後的藥物動力學參數，不會受到性別的影響。

種族：尚未評估過種族的影響。

藥物交互作用：

Dymista 尚未進行過正式的藥物交互作用研究。複方藥物的交互作用預期可由各別單方成分的交互作用所得知。

Erythromycin：口服合併給予azelastine(4 mg，一天二次)與erythromycin(500 mg，一天三次，連續7天)，結果發現azelastine之C_{max} 為5.36 ± 2.6 ng/mL 及AUC為49.7 ± 24 ng•h/mL；而單獨投予azelastine後，其C_{max} 為5.57 ± 2.7 ng/mL，AUC 則為48.4 ± 24 ng•h/mL。

另一個多劑量的藥物交互作用試驗，研究合併給予口腔吸入fluticasone propionate(500 mcg，一天兩次)與erythromycin (333 mg，一天三次)，fluticasone propionate之藥物動力學並未受到影響。

Cimetidine and Ranitidine：在一個以健康受試者，執行之多劑量且達穩定狀態的藥物交互作用試驗，cimetidine (400mg，一天二次)會增加口服azelastine hydrochloride(4 mg，一天二次)的平均濃度大約65%。口服合併使用azelastine hydrochloride(4毫克，一天二次)及ranitidine hydrochloride (150 mg，一天二次)，所導致的azelastine hydrochloride C_{max}為8.89 ± 3.28 ng/mL，AUC 則為88.22 ± 40.43 ng•h/mL，而單獨給予azelastine hydrochloride後的C_{max}及AUC則分別為7.83 ± 4.06 ng/mL與80.09 ± 43.55 ng•h/mL。

Theophylline：口服合併使用azelastine hydrochloride (4 毫克，一天二次)及theophylline(300 mg或400mg，一天兩次)並沒有觀察到顯著地藥物動力學交互作用。

Ritonavir：根據在18名健康受試者執行之多劑量交叉設計之藥物交互作用試驗，結果顯示不建議合併使用fluticasone propionate與ritonavir(CYP 3A4 強效抑制劑)。連續7天給予fluticasone propionate水性鼻用噴霧劑(200 mcg，一天一次)與ritonavir (100 mg，一天二次)。在大多數受試者中，單獨使用fluticasone propionate水性鼻用噴霧劑時，檢測不到血漿中fluticasone propionate的濃度 (<10 pg / mL)；當可測到濃度時，最高血中濃度 (C_{max}平均為11.9 pg / mL (範圍10.8至14.1 pg / mL) 且AUC_(0-τ) 平均為8.43 pg•hr /

mL (範圍 :4.2至18.8 pg•hr / mL) 。而併用ritonavir與fluticasone propionate水性鼻用噴霧劑後fluticasone propionate 的 C_{max} 和AUC_(0-τ) 分別增加至318 pg / mL (範圍110至648 pg / mL) 和3,102.6 pg•hr / mL (範圍 :1,207.1至5,662.0 pg•hr / mL) 。血漿中fluticasone propionate暴露量的顯著增加，會導致cortisol的AUC顯著地降低 (86%) 。

當fluticasone propionate與其他強效CYP3A4抑制劑合併使用時，應謹慎。

在藥物交互作用試驗中，合併投予口腔吸入fluticasone propionate (1,000 mcg) 和ketoconazole (200 mg每日一次) 會導致fluticasone propionate暴露量的增加及血漿cortisol AUC的降低，但對尿液中cortisol的排泄沒有影響。[參見第7.2 節]

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變、及生育能力受損

Dymista：尚未有Dymista進行致癌性、致突變性或生育能力受損的研究；然而，如下所述，已有探討Dymista的各別活性成分azelastine hydrochloride和fluticasone propionate 的相關研究。

Azelastine hydrochloride：已於兩年期CrI：CD (SD) BR種大鼠和NMRI鼯鼠致癌性研究中，評估Azelastrine hydrochloride的致癌可能性。在大鼠中，投予劑量達30mg/kg/day (以mg/m²計算，分別約為530和240倍的人類成人和兒童的每日最高建議吸入劑量)，並未觀察到致癌性的證據。在鼯鼠中投予使用劑量達25mg/kg (以mg/m²計算，分別約為220和100倍的人類成人和兒童的每日最高建議吸入劑量) 並未觀察到致癌性的證據。

微生物基因突變分析試驗 (Ames test)、脫氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 修復試驗 (DNA repair test)、鼯鼠淋巴瘤正向突變試驗 (mouse lymphoma forward mutation assay)、鼯鼠微核試驗 (mouse micronucleus test) 或染色體畸變試驗 (chromosomal aberration test) 中，azelastine hydrochloride 均未出現基因毒性作用。

口服Azelastrine hydrochloride高達30 mg/kg (以mg/m²計算，約為人類成人每日最高建議吸入劑量的530倍) 時，對雄性和雌性大鼠的雄性或雌性生育力和生殖力均無影響。當口服Azelastrine hydrochloride劑量達68.6 mg/kg (以mg/m²計算，約為人類每日最高建議吸入劑量的1200倍)，雄性和雌性大鼠發情週期的持續時間會延長，交配活動和妊娠次數會減少，黃體 (corpora lutea) 和著床的數量減少；然而，著床前損失沒有增加。

Fluticasone propionate：在鼯鼠連續78週口服投予Fluticasone propionate 劑量最高達1,000 mcg/kg (以mcg/m²計算，分別約為人類成人和兒童每日最高建議吸入劑量的25和10倍)、或在大鼠持續104週以吸入方式投予Fluticasone propionate 劑量達57 mcg/kg (以mcg/m²計算，分別為約3和1倍的人類成人和兒童每日最高建議吸入劑量) 時，Fluticasone propionate均未呈現致癌之可能性。

Fluticasone propionate 在體外原核 (prokaryotic) 或真核 (eukaryotic) 細胞中不會引發基因突變。在體外培養之人類周邊淋巴細胞(cultured human peripheral lymphocytes)或鼯鼠微核試驗(mouse micronucleus test) 中，均未觀察到Fluticasone propionate 有明顯致染色體斷裂作用(clastogenic effect)。

雄性和雌性大鼠以皮下注射劑量高達50 mcg / kg (以mcg/m²計算，為約2倍的人類成人每日最高建議吸入劑量) 時，牠們的繁殖能力和生殖能力皆不受影響。

14 臨床研究

成人及12歲（含）以上青少年

Dymista 鼻噴霧劑在成人及 12 歲以上青少年季節性過敏性鼻炎患者的療效和安全性。是由 3 項隨機，多中心，雙盲，安慰劑對照臨床試驗中的 853 名患者來評估。

試驗族群為 12 至 78 歲（64%女性，36%男性；80%白人，16%黑人，2%亞洲人，1%其他）。

病患隨機分派到四治療組別之一：分別為使用 Dymista 鼻噴劑；azelastine hydrochloride 鼻噴劑；fluticasone propionate 鼻噴劑及安慰劑，皆使用每鼻孔一噴，一天兩次。

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 的比較藥物使用與 Dymista 鼻噴霧劑相同的裝置和載體，並且未在市場上銷售。

利用反映總鼻症狀評分 reflective total nasal symptom score (rTNSS)、即時總鼻症狀評分 instantaneous total nasal symptom score (iTNS)，以及其他支持性次要療效變量來評估療效。

TNSS 計算方式是將 4 種個別的鼻部症狀（流鼻水、鼻塞、打噴嚏和鼻癢）分別依照嚴重程度評為 0 至 3 分（0 = 無，1 = 輕度，2 = 中度，3 = 嚴重）然後把分數加總。患者被要求每天記錄症狀嚴重程度，反映前 12 小時的狀況（早晨，上午和晚上，下午）。對於主要療效指標，合併的 AM + PM rTNSS（最高分為 24），評估的方式為每天自基礎期的變化量，以及 2 週治療期間每天變化量的平均值。主要療效指標是合併 AM + PM rTNSS 在 2 週治療期間自基礎期的平均變化量。自基礎期超過 2 週的基線平均變化。

iTNSS 是在給予下一次劑量之前即時記錄。

在這些試驗中，Dymista 鼻噴霧劑與 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 以及安慰劑相比，在統計學上顯示顯著降低 rTNSS。單一療法和安慰劑之間的差異也達到統計上顯著。其中一項試驗的代表性結果如下所示（表 3）。

表3.患有季節性過敏性鼻炎的成人及12歲（含）以上兒童在2週治療期間*的反映總鼻症狀評分自基礎期線的平均變化量

治療	N 數	基礎期	自基礎期	與Dymista鼻噴劑之差異性		
		LS 平均值	LS 平均值	LS 平均值	95% CI	P值
DYMISTA	207	18.3	-5.6	--	--	--
Azelastine HCl鼻用噴劑†	208	18.3	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002
Fluticasone propionate鼻用噴劑†	207	18.2	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.5)	0.022
安慰劑	209	18.6	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	<0.001
*每日上午和下午反映性總鼻症狀(rTNSS)評分總合（最高分=24），及14天治療期間的平均數。						
†未在市場販售。						
LS平均值、95% CI和P值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。						

在這些試驗中，與安慰劑相比，Dymista鼻噴霧劑在iTNS中也表現出統計學上顯著且更大幅的降低，與 azelastine hydrochloride和fluticasone propionate比較藥物相比也是如此。其中一項試驗的代表性結果如下所示（表 4）。

表4.患有季節性過敏性鼻炎的成人及12歲（含）以上兒童在2週*治療期間的即時總鼻症狀評分自基礎期的平均變化量

治療	N	基礎期	自基礎期	與安慰劑之差異性		
		LS	LS	LS	95% CI	P值

(每天兩次，每個鼻孔噴一次)		平均值	平均值	平均值		
DYMISTA	207	17.2	-5.6	--	--	--
Azelastine HCl鼻噴劑†	208	16.8	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002
Fluticasone propionate鼻噴劑†	207	16.8	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.2)	0.022
安慰劑	209	17.3	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	<0.001
*每日上午和下午反映總鼻症狀評分(rTNSS)評分總和（最高分=24）及14天治療期間的平均數。 †非上市產品。						
LS平均值、95% CI和P值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。						
*每日上午和下午即時性總鼻症狀評分(iTNSS)評分總和（最高分=24）及14天治療期間的平均數。 †非上市產品。						
LS平均值、95% CI和P值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。						

開始作用時間，定義為在iTNSS評分自基礎期的平均變化量中，Dymista在統計上優於安慰劑且隨後持續維持的第一個時間點，在這三個試驗中，每個試驗皆有評估開始作用時間。第一次給予Dymista之後30分鐘就觀察到開始發生作用。

對於 18 歲及以上的患者，透過 Rhinoconjunctivitis 生活質量問卷 (RQLQ) 評估季節性過敏性鼻炎對患者健康相關生活質量的主觀影響（包含 7 個領域共 28 個項目（活動，睡眠，非鼻/非眼症狀，實際問題，鼻腔症狀，眼睛症狀和情緒）以 7 分制評估，其中 0 =無損傷，6 =最大損傷）。總體 RQLQ 分數是以問卷中所有項目的平均值計算得出。從基礎期至少 0.5 分的變化被認為是臨床上有意義的改善。在這些試驗中的每一個，Dymista 組自基礎期的整體 RQLQ 減少量均顯著大於安慰劑組，範圍從-0.55（95% CI -0.72，-0.39）到-0.80（95%CI -1.05，-0.55）。在這些試驗中，Dymista 與單一療法之間的治療差異小於 0.5 分的最小重要差異。

6歲至11歲的兒童患者

Dymista的有療效和安全性，是由一項隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照的試驗來評估，該試驗納入304名6歲至11歲患有季節性過敏性鼻炎的兒童。患者以1:1的比例隨機分組，分別接受Dymista每天噴二次每次兩鼻孔各噴1下或安慰劑(載體控制組)。此試驗的設計與成人試驗的設計相似。

主要療效指標，是合併AM + PM rTNSS在2週治療期間自基礎期的平均變化量。Dymista與安慰劑在統計上沒有顯著差異，但卻在數值的結果上獲得支持（表5）。

表5：6歲至11歲兒童在2週治療期間的反映性總鼻症狀評分自基礎期的平均變化量

實驗	基礎期	LS平均值 自基礎期變化量	LS平均值 差 (95% CI)	P值
DYMISTA N=152	18.4	-3.7	-0.8 (-1.8, 0.2)	0.099
安慰劑 N=152	18.0	-2.9		
CI=信賴區間 LS平均值、95% CI和P值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。				

在敏感度分析中 per protocol(PP 群體)中，觀察到 Dymista 鼻噴霧組與安慰劑組 LS 平均改變量分別為-3.99 與-2.78，Dymista 兩組的差異更大（差值= -1.21; P = 0.022）。

16 提供/儲存和處理方式

17mL瓶裝:

Dymista鼻用噴劑，以具定量噴劑泵裝置的琥珀色玻璃瓶提供。噴劑泵裝置包含一個鼻用噴劑泵，以及1個白色噴劑泵裝置和透明塑膠防塵蓋。每個瓶子的淨填充量為23公克，填充後的計量噴劑將有120噴[參見劑量和使用途徑(2.2)]。準備使用前的空噴之後[參見劑量和使用途徑(2.2)]，噴一次可產生0.137 mL的均勻細霧，含有137 mcg的azelastine hydrochloride和50mcg的fluticasone propionate (137mcg / 50mcg)。在最初準備使用前的空噴前以及使用120噴之後，即使瓶子並非完全是空的，也無法確保每次噴劑的正確藥物量，所以在噴了120次之後，應予以丟棄。

4mL瓶裝:

Dymista鼻用噴劑，以具定量噴劑泵裝置的琥珀色玻璃瓶提供。噴劑泵裝置包含一個鼻用噴劑泵，以及1個白色噴劑泵裝置和透明塑膠防塵蓋。每個瓶子的淨填充量為6.4公克，填充後的計量噴劑將有28噴[參見劑量和使用途徑(2.2)]。準備使用前的空噴之後[參見劑量和使用途徑(2.2)]，噴一次可產生0.137 mL的均勻細霧，含有137 mcg的azelastine hydrochloride和50mcg的fluticasone propionate (137mcg / 50mcg)。在最初準備使用前的空噴前以及使用28噴之後，即使瓶子並非完全是空的，也無法確保每次噴劑的正確藥物量，所以在噴了28次之後，應予以丟棄。

若Dymista已超過外盒包裝上所標示的有效日期(EXP)，則不應使用。

儲存

蓋上防塵蓋直立儲存於室溫30°C以下(86°F以下)[參見USP控溫]。避光儲存。請勿儲存於冷凍庫或冰箱。

17 病患諮詢資訊

嗜睡症

在對照臨床試驗中，有些使用Dymista的患者被報導有嗜睡現象(1,269名患者中有8名)。警告患者在使用Dymista後不要從事需要高度專注和運動協調的危險的工作，例如：駕車或操作機械。[參見警語和注意事項(5.1)]。

同時使用酒精和其他中樞神經系統抑制劑

建議患者避免同時使用Dymista與酒精或其他中樞神經系統抑制劑，因為可能會使警覺性降低，及額外損害中樞神經系統功能。[參見警語和注意事項(5.1)]

鼻腔局部效應

皮質類固醇鼻噴劑可能與流鼻血、鼻腔潰瘍、鼻中隔破損、白色念珠菌感染和傷口癒合不良相關。最近曾患鼻腔潰瘍、動過鼻腔手術或有鼻腔創傷的患者，在癒合之前不應使用Dymista。[參見警語和注意事項(5.2)]

青光眼和白內障

告知使用鼻腔和口腔吸入式皮質類固醇與青光眼和白內障有所關聯。建議患者在使用Dymista時，若發現視力發生變化，應通知他/她的醫療人員。[參見警語和注意事項(5.3)]

免疫抑制

警告使用皮質類固醇免疫抑制劑的患者，避免暴露於水痘或麻疹環境，如有暴露，應立即洽詢醫生。告知患者可能惡化現有的結核病、真菌、細菌、病毒或寄生蟲感染或眼睛單純性疱疹情況。[參見警語和注意事項(5.4)]

對成長的影響

當皮質類固醇用於小兒病患時，可能導致生長速度減緩。定期監測使用Dymista小兒病患的生長情形。
[參見使用於特殊族群（8.4）]

準備使用前的空噴

指導患者在首次使用前及已逾14天（含）未使用Dymista時，當每次使用和準備使用前的空噴前，請輕輕振搖瓶子。[參見劑量和藥品用法（2.2）]

勿噴到眼睛

指導患者避免將Dymista噴到眼睛。

放置於兒童不易取得處

指導患者將Dymista放置於兒童不易取得處。若小孩不小心攝入Dymista，請立即尋求醫療協助或致電毒物管制中心。

潛在的藥物交互作用

告知患者Dymista和ritonavir不建議併用，若合併使用Dymista和ketoconazole，則需謹慎。[參見藥物相互作用（7.2）]

版 本：201903V1/CCDS20190307

製造廠：Cipla Limited

廠 址：Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur,
District Dhar Madhya Pradesh, IN-454775 Indore, INDIA

藥 商：台灣邁蘭有限公司(美國邁蘭子公司)

地 址：台北市內湖區民權東路六段160號8樓之3

電 話：02-6603-1688

傳 真：02-2791-0928



鼻適暢

137/50 定量鼻用噴霧劑

Dymista Nasal Spray

137 micrograms/ 50 micrograms per actuation Nasal Spray, Suspension

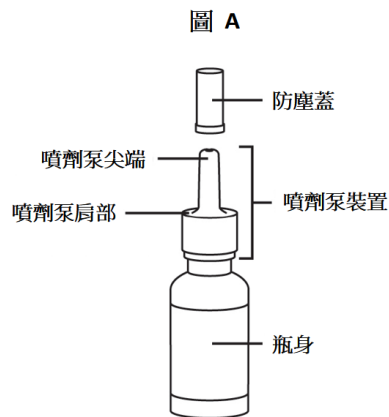
本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 027681 號

病患用藥說明書

鼻部專用。不要噴到眼睛。

開始使用DYMISTA及每次領取新瓶之前，請閱讀使用說明。可能會有新的資訊。此用藥說明書並不能代替與您的醫療人員討論您的身體病況或治療。使用DYMISTA之前，請確定您的醫療人員已告知您正確的使用方法。

每次使用前輕輕搖動瓶子。
您的DYMISTA噴劑泵（見圖A）



DYMISTA噴劑泵使用說明

在您第一次使用DYMISTA之前，需要輕輕搖動瓶子，並進行一次空噴。

幼童使用：成人應協助幼童使用DYMISTA（參見步驟1至步驟12）。

準備使用前的空噴

在準備空噴之前，先輕輕搖動瓶身。

步驟 1.

從瓶子的噴劑泵尖端取下透明塑膠防塵蓋。（見圖B）

圖 B



步驟 2.

二根手指放在噴劑泵裝置的肩部，拇指放在瓶子底部，將瓶子直立拿好。用拇指向上按壓後鬆放，進行泵抽作用。

- 重複泵抽作用，直到看見噴霧為止。泵抽6次或不到6次後，您應就看得得到藥物的噴霧。（見圖C）
- 要出現藥物的噴霧，您必須快速地重複泵抽作用，及穩定對瓶底施壓。
- 如果看到液體流出，噴劑便無法正常作用，且可能造成鼻部不適。
- 若您未使用DYMISTA已有14天或更長的時間，則需要輕輕搖動瓶子，然後空噴1次，或噴到看見噴霧為止。若看不到噴霧，請清潔噴嘴的尖端。參見下方清潔說明。
- 一旦看到藥物的噴霧，您的DYMISTA噴劑泵便可使用了。

圖 C



使用您的DYMISTA：幼童使用：成人應協助幼童使用DYMISTA。

步驟 3.

輕輕擤一下鼻涕，使鼻孔通暢。（見圖D）

圖 D



步驟 4.

輕輕搖動瓶子。用1根手指封住1個鼻孔。將頭向前傾。保持瓶子直立，小心地將噴劑泵尖端伸進另一個鼻孔約0.6至1.2公分（¼到½英吋）。（見圖E）

圖 E



步驟 5.

每次噴霧時，請穩定地將噴劑泵按壓1次。保持略低頭的姿勢，同時用鼻孔輕輕吸入噴霧。（見圖F）切勿直接噴在鼻中隔（2個鼻孔之間的內壁）。

- 對另一個鼻孔重複步驟5。
- 勿將頭向後仰，避免藥物進入喉嚨。
- 如果藥物進入喉嚨，您口腔可能感到有苦味。這是正常的。

圖 F



步驟 6.

DYMISTA使用完畢後，請用乾淨的紙巾或布將噴嘴擦乾淨。將防塵蓋蓋回瓶子的噴劑泵尖端。（見圖G）

圖 G



每瓶DYMISTA皆內含足夠藥物，可使您從瓶中噴藥120次。第一次空噴後，DYMISTA瓶在噴過120次後就不要再使用，因為之後可能無法獲得正確的藥量。請計數您使用DYMISTA瓶所噴的次數，即使瓶內仍有藥物，也要將其丟棄。

不需計算首次為了準備使用前的空噴次數。

清潔噴劑泵尖端提示：

您的DYMISTA應至少每星期清潔一次。清潔時：

步驟 7.

取下防塵蓋，然後將噴劑泵裝置向上輕輕拉動，從瓶中取出。（見圖H）

圖 H



步驟 8.用自來水溫水沖洗噴劑泵裝置和防塵蓋。（見圖I）

圖 I



步驟 9.

讓它完全晾乾。晾乾後，將噴劑泵裝置和防塵蓋裝回瓶子。（見圖J）

圖 J



步驟 10.

如果噴劑泵裝置堵塞，可按照上方步驟7方式將噴劑泵裝置取出，浸泡在溫水中。

不要將大頭針或其他尖銳物品插入噴劑泵裝置，企圖排除堵塞狀況。這會損壞噴劑泵裝置，造成無法獲得正確的藥物劑量。

步驟 11.

噴劑泵裝置堵塞狀況排除後，用冷水沖洗噴劑泵尖端和防塵蓋，然後按照上方步驟9 晾乾。晾乾後，將噴劑泵裝置裝回瓶子上，將防塵蓋蓋回噴劑泵尖端。

步驟 12.

按照上方步驟1和步驟2重新進行使用前空噴步驟。蓋回防塵蓋，您的DYMISTA便可使用。

此份病患藥品仿單與使用說明，已獲衛生福利部食品藥物管理署核准。

藥 商：台灣邁蘭有限公司 (美國邁蘭子公司)
地 址：台北市內湖區民權東路六段160號8樓之3
電 話：02-6603-1688
傳 真：02-2791-0928



IN-023A6-XX Revised : 9/2018

病患資訊

重要：鼻部專用

DYMISTA是什麼？

- DYMISTA是用於治療6歲以上兒童及成人過敏性鼻炎相關症狀的處方藥。
- DYMISTA有助於減緩您鼻塞、流鼻水、搔癢和打噴嚏等鼻部症狀。

目前尚未知DYMISTA對4歲以下兒童是否安全或有效。

在使用DYMISTA之前，我應該告訴我的醫療人員哪些事？

在使用DYMISTA之前，請告知您的醫療人員，您是否：

- 最近曾患有鼻瘡、動過鼻腔手術或有鼻部傷害。
- 有眼睛或視力問題，例如：白內障或青光眼（眼壓增加）。
- 患有結核病或任何未經治療的真菌、細菌、病毒感染或因疱疹引起的眼部感染。
- 曾接觸患有水痘或麻疹的人。
- 感覺不舒服或有您不明白的其他任何症狀。
- 有其他任何身體病況。
- 懷孕或計劃懷孕。
- 餵母乳或計劃餵母乳。目前尚不知道DYMISTA是否會滲入母乳。請與您的醫療人員討論使用DYMISTA時餵養寶寶的最好方法。

將您服用的所有藥物告知您的醫療人員，包括處方藥和成藥、維他命和草本補充品。DYMISTA可能會和其他藥物相互影響，產生副作用。

特別告知您的醫療人員，您是否服用：

- ritonavir (Norvir)、cobicistat或含ritonavir、cobicistat的藥物（通常用於治療人類免疫缺乏病毒感染或AIDS）。
- ketoconazole、fluconazole或itraconazole（用於真菌感染）。

如果您並不確定，請向您的醫療人員或藥師索取此類藥物的清單。

知道您吃的是什麼藥。保留一份您藥物的清單，當您拿到新藥時，將藥物清單給您的醫療人員或藥師過目。

我應該如何使用DYMISTA？

- 有關正確使用DYMISTA的方法，請閱讀此份印刷品末尾的使用說明。
- 成人應協助幼童使用DYMISTA。
- DYMISTA為鼻部專用。切勿噴到眼睛或嘴巴。若DYMISTA噴到眼睛，請用大量清水沖洗眼睛10分鐘，然後電洽您的醫療人員。
- 確實依您醫療人員告訴您的方法使用DYMISTA。您的醫療人員會告訴您使用DYMISTA的量及何時使用。
- 若小孩不小心吞食DYMISTA，或您使用過多的DYMISTA，請即電洽您的醫療人員或立刻前往最近的醫院急診室。

使用DYMISTA時應該避免什麼？

- DYMISTA可引起嗜睡或困倦。直到您理解DYMISTA的藥效影響時，切勿開車、操作機械或進行任何需要保持警覺的事情。
- 使用DYMISTA時，請勿飲酒或服用任何可能使您感到昏昏欲睡的藥物。這會增加產生嚴重副作用的機率。

DYMISTA可能有哪些副作用？ DYMISTA可能會產生嚴重的副作用，包括：

- 嗜睡或困倦。
- **鼻腔問題。**鼻腔問題的症狀可能包括：
 - 鼻子結痂
 - 流鼻血
 - 流鼻水
 - 鼻子皮膚和粘膜損傷
 - 鼻內中間軟骨穿孔（鼻中隔穿孔）。呼吸時發出哨聲可能是鼻中隔破損的症狀。
- 傷口癒合緩慢。如果您鼻內有瘡、動過鼻部手術或鼻子曾受傷，在鼻子傷口癒合之前，您不應該使用DYMISTA。
- 咳嗽、喉嚨乾燥或喉嚨不適。鵝口瘡（念珠菌屬）是鼻子和喉嚨內真菌感染。如果您鼻子或嘴巴有任何發紅或白色斑點，請告知您的醫療人員。
- 眼睛問題，例如：視力模糊、青光眼或白內障。有些人可能有眼睛問題，包括青光眼和白內障。使用DYMISTA時，您應定期接受眼科檢查。
- 免疫系統問題可能增加您受感染的風險。DYMISTA可能造成需要免疫系統保護您的身體以避免感染的問題，及增加您的感染風險。使用DYMISTA時，避免接觸患有水痘或麻疹等傳染病的人。感染的症狀可能包括：
 - 發燒
 - 疼痛
 - 寒顫
 - 感覺疲倦
- 腎上腺功能不全。腎上腺功能不全是腎上腺不能產生足夠類固醇賀爾蒙的疾病。腎上腺功能不全的症狀可能包括：
 - 疲勞
 - 虛弱
 - 噁心
 - 嘔吐
 - 低血壓
- 兒童生長遲緩。兒童使用DYMISTA時，應定期檢查兒童的成長狀況。

若您有任何嚴重的副作用症狀，請立即電洽您的醫療人員或立即就醫。

Dymista鼻用噴劑最常見的副作用包括：

- 口中有苦味或不好的味道
- 流鼻血
- 頭痛
- 鼻子發炎。可能產生輕微刺痛，搔癢或打噴嚏。
- 難聞的氣味

若您有任何令您困擾或持續存在的副作用，請告知您的醫療人員。這並非全是DYMISTA的副作用。如欲獲得更多資訊，請洽您的醫療人員或藥師。有關副作用的醫療建議，請電洽您的醫師或藥師。

我應該如何儲存DYMISTA？

- 將DYMISTA直立儲存於室內控溫30°C（86°F以下）環境。
- 勿將DYMISTA冷凍或冷藏。
- 避免DYMISTA受陽光照射。
- 將過期或不再需要的藥物以安全方式丟棄。
- 將首次空噴後並已噴過120次的DYMISTA瓶子丟棄。即使瓶子可能並非完全空了，但如果繼續使用，也可能無法噴出劑量正確的藥物。

將DYMISTA和所有藥物置於兒童不易取得處。

有關安全及有效使用DYMISTA的一般資訊

藥物有時開出用於病患資訊單所列目的之外的目的。勿將DYMISTA用於不是為此開立此藥的病況。即使別人與您有相同的症狀，但請勿將DYMISTA給予他人。這可能會對他們有害。

此份病患資訊單概述有關DYMISTA的最重要資訊。若您想了解更多資訊，請至www.DYMISTA.com，或聯絡您的醫師或藥師。

DYMISTA的成分是什麼？

活性成分： azelastine hydrochloride 和 Fluticasone propionate。

非活性成分： Disodium edetate, Glycerol, Microcrystalline cellulose, Carmellose sodium, Polysorbate 80, Benzalkonium chloride, Phenylethyl alcohol, Purified water。