SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FULAIR®, 137 mikrograma/potisku + 50 mikrograma/potisku, sprej za nos, suspenzija

INN: azelastin, flutikazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram suspenzije sadrži 1000 mikrograma azelastin-hidrohlorida i 365 mikrograma flutikazonpropionata.
Jednim potiskom (0,14 g) se oslobađa 137 mikrograma azelastin-hidrohlorida (=125 mikrograma azelastina) i 50 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jednim potiskom (0,14 g) se oslobađa 0,014 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija.
Homogena suspenzija, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek FULAIR se koristi za ublažavanje simptoma umerenog do teškog sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa, kada monoterapija bilo nazalnim antihistaminikom ili glukokortikoidom nije dovoljno efikasna.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za postizanje punog terapijskog dejstva neophodna je redovna upotreba leka.
Izbegavati kontakt leka sa očima.

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji)
Jedan potisak spreja u svaku nozdrvu dva puta dnevno (ujutru i uveče).

Deca mlađa od 12 godina
Primena leka FULAIR kod dece mlađe od 12 godina se ne preporučuje, pošto bezbednost i efikasnost leka nisu ustanovljeni u ovoj populaciji.

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze u ovoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Trajanje terapije
Lek FULAIR, sprej za nos je pogodan za dugotrajnu upotrebu.
Trajanje terapije treba da bude u skladu sa periodom izloženosti alergenu.

Način primene
Lek FULAIR, sprej za nos je namenjen samo za nazalnu upotrebu.

UPUTSVO ZA UPOTREBU

Priprema spreja za upotrebu:

Pre upotrebe bočicu promućkati približno 5 sekundi blagim okretanjem gore-dole, pa ukloniti zaštitni zatvarač. Pre prve upotrebe, lek FULAIR, sprej za nos treba pripremiti pritiskom pumpice nadole i oslobađanjem sadržaja spreja, 6 puta. Ukoliko lek FULAIR nije korišćen duže od 7 dana, potrebno je ponovno aktiviranje jednim pritiskom pumpice nadole i otpuštanjem.

Upotreba spreja:
Pre svake upotrebe bočicu promućkati približno 5 sekundi blagim okretanjem gore-dole, pa ukloniti zaštitni zatvarač.
Prvo je potrebno izduvati nos, pa primeniti po jedan potisak spreja u svaku nozdrvu, držeći glavu nagnutu nadole (videti sliku). Nakon upotrebe obrisati vrh pumpice i vratiti zaštitni zatvarač.



4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljeni su slučajevi klinički značajnih interakcija kod pacijenata koji su primali flutikazonpropionat i ritonavir, što je dovelo do ispoljavanja sistemskih dejstava kortikosteroida, uključujući Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju. Zbog toga, treba izbegavati istovremenu primenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim ako potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida (videti odeljak 4.5).

Pri nazalnoj primeni kortikosteroida može doći do pojave sistemskog dejstva, posebno kada se primenjuju u velikim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Ova dejstva se javljaju mnogo ređe

nego pri oralnoj primeni i mogu da variraju među pacijentima i različitim formulacijama kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva obuhvataju: Kušingov sindrom, karakteristike Kušingovog sindroma, adrenalnu supresiju, zastoj rasta kod dece i adolescenata, kataraktu, glaukom i ređe, spektar psiholoških i bihejvioralnih efekata, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno kod dece).

Azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, sprej za nos, podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza, pa je verovatno da će, kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre, sistemska izloženost nazalno primenjenom flutikazonpropionatu biti povećana. Ovo može dovesti do veće učestalosti sistemskih neželjenih dejstava.

Savetuje se oprez pri lečenju ovih pacijenata.

Primena nazalnih kortikosteroida u dozama većim od preporučenih može dovesti do klinički značajne adrenalne supresije. Ako postoje dokazi da su korišćene veće doze od preporučenih, onda je potrebno razmotriti dodatnu primenu sistemskog kortikosteroida tokom perioda stresa ili elektivnog hirurškog zahvata.

U principu, dozu flutikazona za nazalnu primenu treba smanjiti na najmanju dozu neophodnu za održavanje efektivne kontrole simptoma rinitisa. Terapija većim dozama od preporučenih (videti odeljak 4.2) nije ispitivana sa azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionatom. Kao i kod svih kortikosteroida za nazalnu primenu, treba razmotriti ukupnu sistemsku izloženost kortikosteroidima kad god su istovremeno propisani i drugi oblici terapije kortikosteroidima.

Prijavljen je zastoj rasta kod dece koja primaju odobrene doze nazalnih kortikosteroida. Pošto je rast prisutan i kod adolescenata, preporučljivo je da se rast adolescenata, koji primaju dugotrajnu terapiju nazalnim kortikosteroidima, takođe redovno prati. Ako se primeti usporen rast, terapiju treba preispitati sa ciljem smanjenja doze kortikosteroida za nazalnu primenu, ako je moguće, na najmanju dozu pri kojoj se održava efektivna kontrola simptoma.

Tokom sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako su kod pacijenta prisutni simptomi kao što su zamućen vid ili drugi poremećaji vida, pacijenta treba uputiti na pregled kod oftalmologa za ispitivanje mogućih uzroka koji uključuju kataraktu, glaukom ili retka oboljenja kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koja su bila prijavljena nakon sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida.

Potreban je poseban nadzor kod pacijenata sa promenama vida ili povišenim očnim pritiskom, glaukomom i/ili kataraktom u anamnezi.

Ako postoji bilo kakva sumnja da je funkcija nadbubrežne žlezde oštećena, potreban je poseban oprez prilikom prebacivanja pacijenata sa terapije sistemske primene steroida na terapiju lekom FULAIR, sprej za nos.

Kod pacijenata sa tuberkulozom, bilo kojom nelečenom infekcijom kao i kod pacijenata koji su nedavno imali hirurški zahvat ili povredu nosa ili usta, potrebno je pažljivo razmotriti moguće prednosti terapije lekom FULAIR, sprej za nos, u odnosu na moguće rizike.

Infekcije disajnih puteva nosa treba da budu lečene antibakterijskim ili antigljivičnim lekovima, ali ne predstavljaju posebnu kontraindikaciju za terapiju lekom FULAIR, sprej za nos.

<u>Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom</u>

Lek FULAIR, sprej za nos, sadrži benzalkonijum-hlorid. Dugotrajna upotreba može dovesti do edema sluzokože nosa.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po potisku, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Flutikazonpropionat
U normalnim okolnostima, pri nazalnoj primeni, postižu se male koncentracije flutikazonpropionata u plazmi zbog obimnog metabolizma prvog prolaza i velikog stepena sistemskog klirensa koji je posredovan citohromom P450 3A4 u crevima i jetri. Zbog toga, klinički značajne interakcije lekova uz posredovanje flutikazonpropionata nisu verovatne.

Ispitivanje interakcije leka kod zdravih ispitanika, pokazalo je da ritonavir (veoma snažni inhibitor citohroma P450 3A4) može značajno povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi, dovodeći do značajnog smanjenja koncentracije kortizola u serumu. Tokom postmarketinške upotrebe, prijavljene su klinički značajne interakcije lekova kod pacijenata koji su primali flutikazonpropionat nazalno ili inhalaciono i ritonavir, što je dovelo do ispoljavanja sistemskih dejstava kortikosteroida. Istovremena upotreba sa ostalim CYP 3A4 inhibitorima, uključujući i lekove koji sadrže kobicistat može da dovede do povećanja rizika od nastanka sistemskih neželjenih dejstava. Navedenu kombinaciju treba izbegavati, osim kada korist nadmašuje povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida, a u tom slučaju je pacijente potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

Studije su pokazale da i drugi inhibitori citohroma P450 3A4 dovode do neznatnog (eritromicin) i malog (ketokonazol) povećanja sistemske raspoloživosti flutikazonpropionata, bez značajnog smanjenja u koncentracijama kortizola u serumu. Ipak, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni snažnih inhibitora citohroma P450 3A4 (na primer, ketokonazol) jer postoji mogućnost povećanja sistemske izloženosti flutikazonpropionatu.

Azelastin-hidrohlorid
Nisu sprovedene posebne studije interakcija sa azelastin-hidrohloridom primenjenim u obliku spreja za nos. Sprovedene su studije interakcija pri oralnoj primeni velikih doza. Međutim, ove studije nisu relevantne za primenu azelastina u obliku spreja za nos, jer nazalna primena azelastina u preporučenim dozama dovodi do mnogo manje sistemske izloženosti leka. Ipak, treba biti oprezan kada se azelastin-hidrohlorid primenjuje kod pacijenata koji uzimaju sedative ili lekove koji deluju na centralni nervni sistem jer se sedativno dejstvo može pojačati. Alkohol, takođe, može pojačati ovo dejstvo (videti odeljak 4.7).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost
Postoje samo ograničeni podaci u vezi sa plodnošću (videti odeljak 5.3).

Trudnoća
Nema podataka ili su podaci o primeni azelastin-hidrohlorida i flutikazonpropionata kod trudnica ograničeni. Zbog toga je primena leka FULAIR, sprej za nos, u trudnoći dozvoljena samo ako potencijalna korist prevazilazi moguće rizike za fetus (videti odeljak 5.3).

Dojenje
Nije poznato da li se nazalno primenjen azelastin-hidrohlorid/metaboliti ili flutikazonpropionat/ metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog toga je primena leka FULAIR, sprej za nos, u periodu dojenja dozvoljena samo ako potencijalna korist prevazilazi moguće rizike za novorođenče/decu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek FULAIR, sprej za nos, ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U izolovanim slučajevima mogu se javiti zamor, iscrpljenost, vrtoglavica ili osećaj slabosti usled upotrebe leka FULAIR, sprej za nos, koji mogu biti i posledica bolesti. U ovim slučajevima, sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena. Alkohol može da pojača ovo dejstvo.

4.8. Neželjena dejstva

Nakon primene ovog leka često se može javiti disgeuzija, specifičan neprijatan ukus supstance koja se primenjuje (često zbog nepravilnog načina primene, odnosno naginjanja glave previše unazad tokom primene).

Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su sledeće:

Veoma često (≥1/10)
Često (≥1/100 do <1/10)
Povremeno (≥1/1000 do <1/100)
Retko (≥1/10000 do <1/1000)
Veoma retko (<1/10000)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Učestalost **Klasa sistema organa**	***Veoma često***	***Često***	***Povremeno***	***Retko***	***Veoma retko***	***Nepoznato***
Poremećaji imunskog sistema					Preosetljivost, uključujući anafilaktički šok, angioedem (edem lica ili jezika i osip kože), bronhospazam	
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, disgeuzija (neprijatan ukus), osećaj neprijatnog mirisa			Vrtoglavica, somnolencija (pospanost)	
Poremećaji oka*					Glaukom, povišen intraokularni pritisak, katarakta	Zamućen vid (videti odeljak 4.4.)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa		Nazalna nelagodnost (uključujući iritaciju nosa, peckanje, svrab), kijanje, suvoća u nosu, kašalj, suvo grlo, iritacija grla		Perforacija nazalnog septuma**, erozija sluzokože	Nazalni ulceri

Gastrointestinalni poremećaji				Suva usta	Mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Osip, svrab, urtikarija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene					Umor (zamor, iscrpljenost), osećaj slabosti (videti odeljak 4.7)	

[*] Veoma mali broj spontanih izveštaja je zabeležen nakon nazalne primene flutikazonpropionata tokom dužeg vremenskog perioda.
[**] Prijavljena je perforacija nazalnog septuma nakon nazalne primene kortikosteroida.

Pri nazalnoj primeni nekih kortikosteroida mogu da se jave sistemska dejstva, posebno ako se primenjuju veće doze leka tokom dužeg vremenskog perioda (videti odeljak 4.4).

Pri nazalnoj primeni kortikosteroida kod dece prijavljen je usporen rast. Usporen rast je moguć i kod adolescenata (videti odeljak 4.4).

U retkim slučajevima, pri dugotrajnoj nazalnoj primeni glukokortikoida, zabeležena je osteoporoza.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prilikom nazalne primene ne očekuje se predoziranje lekom.

Nema dostupnih podataka kod pacijenata o uticaju akutnog ili hroničnog predoziranja pri nazalnoj primeni flutikazonpropionata.

Nazalna primena flutikazonpropionata u dozi od 2 mg (deset puta veća doza od preporučene dnevne doze) dva puta na dan tokom sedam dana kod zdravih ispitanika nije imala nikakav uticaj na funkciju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda osovine (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA).

Primena doza većih od preporučenih tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlezde.

Kod ovih pacijenata, terapiju lekom FULAIR, sprej za nos, treba nastaviti u dozi koja je dovoljna za kontrolu simptoma; funkcija nadbubrežne žlezde će se oporaviti za nekoliko dana, a može se potvrditi merenjem koncentracije kortizola u plazmi.

U slučaju predoziranja nakon slučajne oralne primene, mogu se očekivati poremećaji rada centralnog nervnog sistema (uključujući pospanost, konfuziju, komu, tahikardiju i hipotenziju) zbog azelastin-hidrohlorida, na osnovu rezultata eksperimenata na životinjama.

Lečenje ovih poremećaja mora biti simptomatsko. U zavisnosti od progutane količine, preporučuje se ispiranje želuca. Nema poznatog antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Nazalni preparati; dekongestivi i drugi nazalni preparati za lokalnu upotrebu, kortikosteroidi

ATC šifra: R01AD58

Mehanizam delovanja i farmakodinamsko dejstvo
Lek FULAIR sadrži azelastin-hidrohlorid i flutikazonpropionat, koji imaju različite načine delovanja i pokazuju sinergističko dejstvo u smislu smanjenja simptoma alergijskog rinitisa i rinokonjuktivitisa.

Flutikazonpropionat
Flutikazonpropionat je sintetički trifluorirani kortikosteroid koji poseduje veoma veliki afinitet za glukokortikoidne receptore i ima snažno antiinflamatorno dejstvo npr. 3-5 puta je snažniji od deksametazona u testovima vezivanja za klonirane humane glukokortikoidne receptore i testovima ekspresije gena.

Azelastin-hidrohlorid
Azelastin, derivat ftalazinona, klasifikovan je kao snažno, dugodelujuće, antialergijsko jedinjenje sa osobinama selektivnog H1-antagoniste, stabilizatora mastocita i antiinflamatornim osobinama. Podaci iz *in vivo* (pretklinička) i *in vitro* ispitivanja pokazuju da azelastin inhibira sintezu ili oslobađanje hemijskih medijatora koji učestvuju u ranoj i kasnoj fazi alergijskih reakcija npr. leukotriena, histamina, faktora aktivacije trombocita (engl. *platelet-activating factor*, PAF) i serotonina.

Ublažavanje nazalnih alergijskih simptoma se uočava unutar 15 minuta od primene.

Azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, sprej za nos
U 4 kliničke studije kod odraslih i adolescenata sa alergijskim rinitisom, primenom jednog potiska azelastin-hidrohlorid i flutikazonpropionat, spreja za nos, u svaku nozdrvu dva puta dnevno, značajno je poboljšala nazalne simptome (koji uključuju curenje nosa, zapušenost nosa, kijanje i svrab nosa) u poređenju sa placebom, ili primenom samo azelastin-hidrohlorida ili samo flutikazonpropionata. Značajno su se poboljšali i očni simptomi rinitisa (koji uključuju svrab, suzenje i crvenilo očiju) kao i kvalitet života pacijenta povezan sa bolešću (na osnovu Upitnika o kvalitetu života povezanog sa rinokonjuktivitisom [engl. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ]) u sve četiri studije.

U poređenju sa flutikazonpropionat sprejem za nos koji je dostupan na tržištu, primenom azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos postignuto je značajno poboljšanje simptoma (50% smanjenje ozbiljnosti nazalnih simptoma) znatno ranije (3 dana i više). Bolje dejstvo azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos u odnosu na flutikazonpropionat, sprej za nos je pokazano u jednogodišnjoj studiji kod pacijenata sa hroničnim alergijskim rinitisom i nealergijskim/vazomotornim rinitisom.

U ispitivanju u kom su pacijenti bili izloženi polenu ambrozije (engl. *ragweed pollen allergen exposure chamber study*), značajno ublažavanje nazalnih simptoma uočeno je 5 minuta nakon

primene azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos (u poređenju sa placebom). Nakon 15 minuta od primene azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos 60% pacijenata prijavilo je klinički značajno smanjenje simptoma od najmanje 30%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon nazalne primene dva potiska azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos u svaku nozdrvu (548 mikrograma azelastin-hidrohlorida i 200 mikrograma flutikazonpropionata), srednja vrednost (± standardna devijacija) maksimalne koncentracije leka u plazmi (C_{max}) bila je 194,5 ± 74,4 pikograma/mL za azelastin i 10,3 ± 3,9 pikograma/mL za flutikazonpropionat, a srednja vrednost ukupne izloženosti (PIK) bila je 4217 ± 2618 pikograma/mL*hr za azelastin i 97,7 ± 43,1 pikograma/mL*hr za flutikazonpropionat. Srednje vreme do maksimalne izloženosti (T_{max}) nakon primene pojedinačne doze bila je 0,5 sati za azelastin i 1,0 sat za flutikazonpropionat.

Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je približno 50% povećana pri poređenju azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos sa drugim sprejevima za nos koji se nalaze na tržištu koji sadrže flutikazonpropionat. Što se tiče sistemske izloženosti azelastinu, flutikazonpropionat/ azelastin-hidrohlorid, sprej za nos bio je ekvivalentan spreju za nos koji sadrži azelastin i koji se nalazi na tržištu. Nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između azelastin-hidrohlorida i flutikazonpropionata.

Distribucija
Flutikazonpropionat ima veliki volumen distribucije u stanju ravnoteže (približno 318 litara). Vezivanje za proteine plazme je 91%.
Volumen distribucije azelastina je veliki, ukazujući na distribuciju uglavnom u periferno tkivo. Stepen vezivanja za proteine plazme je 80-90%. Pored toga, oba leka imaju veliku terapijsku širinu.
Zbog toga nisu verovatne reakcije istiskivanja sa proteina plazme.

Biotransformacija
Flutikazonpropionat se brzo eliminiše iz sistemske cirkulacije, prvenstveno preko metabolizma u jetri do neaktivnih karboksilno kiselinskih metabolita, putem enzima CYP3A4 citohroma P450. Progutani flutikazonpropionat podleže obimnom metabolizmu prvog prolaza. Azelastin se metaboliše u N-demetilazelastin putem različitih CYP izoenzima, uglavnom CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19.

Eliminacija
Brzina eliminacije intravenski primenjenog flutikazonpropionata je linearna u rasponu doza od 250-1000 mikrograma i karakteriše je visoki klirens iz plazme (CL=1,1 L/min). Maksimalne koncentracije u plazmi se smanjuje za približno 98% unutar 3-4 sata i samo male koncetracije u plazmi su povezane sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 7,8 sati. Renalni klirens flutikazonpropionata je zanemarljiv (<0,2%) i manji od 5% za metabolit karboksilne kiseline. Glavni put eliminacije je ekskrecija flutikazonpropionata i njegovih metabolita putem žuči.
Poluvreme eliminacije iz plazme nakon jedne pojedinačne doze azelastina je približno 20-25 sati za azelastin i približno 45 sati za terapijski aktivni metabolit N-desmetilazelastin. Ekskrecija se odvija uglavnom putem fecesa. Produženo prisustvo male količine leka u fecesu ukazuje da se u određenoj meri odvija enterohepatična cirkulacija leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Flutikazonpropionat
Rezultati opštih toksikoloških studija bili su slični onima zabeleženim sa drugim glukokortikoidima i povezani su sa pojačanom farmakološkom aktivnošću. Malo je verovatno da su ovi nalazi od značaja za ljude, imajući u vidu preporučene doze za nazalnu primenu koje karakteriše minimalna sistemska izloženost. U konvencionalnim studijama genotoksičnosti nisu zabeležena genotoksična dejstva

flutikazonpropionata. Dodatno, u dvogodišnjoj studiji inhalacione primene na pacovima i miševima, nije zabeležena povećana učestalost tumora povezanih sa terapijom.
U studijama na životinjama je pokazano da glukokortikoidi dovode do kongenitalnih malformacija, uključujući rascep nepca i usporen intrauterini rast. Ovo se takođe ne smatra značajnim za ljude, pošto preporučene doze za nazalnu primenu dovode do minimalne sistemske izloženosti (videti odeljak 5.2).

Azelastin-hidrohlorid
Azelastin-hidrohlorid nije pokazivao potencijal izazivanja senzibilizacije kod zamoraca. Azelastin nije ispoljio genotoksični potencijal u seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, niti kancerogeni potencijal kod pacova i miševa. Kod mužjaka i ženki pacova, azelastin, primenjen oralno u dozama većim od 3 mg/kg/dan je doveo do dozno-zavisnog smanjenja indeksa plodnosti; tokom studija hronične toksičnosti nisu zabeležene promene povezane sa lekom na reproduktivnim organima mužjaka i ženki pacova, ali su se, pri primeni doza koje su toksične za majku, ispoljila embriotoksična i teratogena dejstva kod miševa, pacova i kunića (npr. zabeležene su malformacije skeleta kod miševa i pacova pri dozama od 68,6 mg/kg/dnevno).

Azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat sprej za nos
Studije nazalne toksičnosti ponovljenih doza azelastin-hidrohlorid/flutikazonpropionat, spreja za nos kod pacova u trajanju od 90 dana i kod pasa u trajanju od 14 dana nisu otkrile nikakva nova neželjena dejstva u odnosu na primenu pojedinačnih supstanci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glicerol;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Karmeloza-natrijum (E466);
Dinatrijum-edetat;
Polisorbat 80 (E433);
Benzalkonijum-hlorid;
Feniletilalkohol;
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne čuvati u frižideru niti zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (25 mL) od stakla smeđe boje, tip I sa sprej pumpom i nazalnim polipropilenskim aplikatorom (raspršivačem) i zaštitnim zatvaračem, koja sadrži 23 g (najmanje 120 potisaka) suspenzije.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica zapremine 25 mL sa 23 g suspenzije (najmanje 120 potisaka) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 000461284 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.