

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Nezallix 137 mikrograma/50 mikrograma po potisku, sprej za nos, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram suspenzije sadrži 1000 mikrograma azelastinklorida (što odgovara 913 mikrograma azelastina) i 365 mikrograma flutikazonpropionata (što odgovara 262,8 mikrograma flutikazona).

Jednim potiskom (0,14 g) oslobađa se 137 mikrograma azelastinklorida (što odgovara 125 mikrograma azelastina) i 50 mikrograma flutikazonpropionata (što odgovara 36 mikrograma flutikazona).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jednim potiskom (0,14 g) oslobađa se 0,014 mg benzalkonijevoga klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija.

Bijela, homogena suspenzija.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ublažavanje simptoma umjerenog do teškog sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih, ako se monoterapija nazalnom primjenom antihistaminika ili glukokortikoida ne smatra dovoljnom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Za postizanje punog terapijskog učinka bitna je redovita primjena.

Doticaj s očima mora se izbjegavati.

##### *Odrasli i adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji)*

Jedan potisak u svaku nosnicu dva puta na dan (ujutro i navečer).

##### *Djeca mlađa od 12 godina*

Ne preporučuje se primjena Nezallix spreja za nos u djece mlađe od 12 godina jer sigurnost i djelotvornost nisu dokazane u toj dobnoj skupini.

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u ovoj skupini.

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Ne postoje podaci o uporabi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

#### Trajanje liječenja

Nezallix sprej za nos pogodan je za dugotrajnu uporabu.

Trajanje liječenja treba odgovarati razdoblju tijekom kojeg traje izloženost alergenima.

#### Način primjene

Nezallix sprej za nos namijenjen je isključivo za nazalnu primjenu.

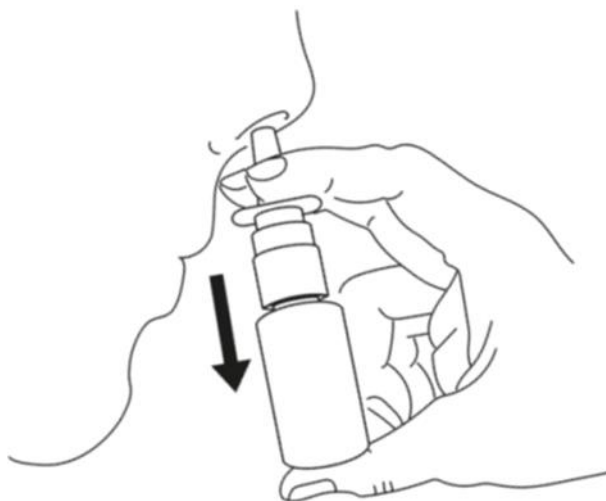
#### Uputa za uporabu

##### *Priprema spreja:*

Bočicu prije uporabe treba lagano protresti okrećući je gore-dolje oko 5 sekundi i nakon toga treba ukloniti zaštitnu kapicu. Prije prve uporabe Nezallix sprej za nos mora se pripremiti za uporabu pritiskom i otpuštanjem pumpice raspršivača 6 puta. Ako se Nezallix sprej za nos nije upotrebljavao više od 7 dana, mora se ponovno pripremiti za uporabu jednim pritiskom i otpuštanjem pumpice raspršivača.

##### *Primjena spreja:*

Nakon ispuhivanja nosa suspenziju treba uštrcati jednom u svaku nosnicu, držeći glavu nagnutu prema dolje (vidjeti sliku ispod). Nakon uporabe treba obrisati vršak pumpice i vratiti zaštitnu kapicu.



### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tijekom uporabe nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su klinički značajne interakcije lijekova u bolesnika liječenih flutikazonpropionatom i ritonaviro, koje su rezultirale sistemskim učincima kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde. Stoga se istodobna primjena flutikazonpropionata i ritonavira mora izbjegavati, osim ako potencijalna korist za bolesnika ne premašuje rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Pri nazalnoj primjeni kortikosteroida mogu se javiti sistemski učinci, osobito kada su propisani u visokim dozama kroz dulje razdoblje. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego pri oralnoj primjeni kortikosteroida, a učinci se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika kao i između različitih pripravaka kortikosteroida. Mogući sistemski učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, usporeni rast u djece i adolescenata, kataraktu, glaukom i, rjeđe, niz psiholoških i biheviornalnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno u djece).

Ovaj lijek podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaza, stoga sistemska izloženost pri nazalnoj primjeni flutikazonpropionata u bolesnika s teškom bolešću jetre može biti povećana. To može dovesti do veće učestalosti sistemskih nuspojava. Preporučuje se oprez pri liječenju takvih bolesnika.

Nazalna primjena kortikosteroida u dozama većim od preporučenih može dovesti do klinički značajne supresije nadbubrežne žlijezde. Ako postoje opravdani razlozi za primjenu doza većih od preporučenih, trebalo bi razmotriti dodatnu sistemska primjenu kortikosteroida tijekom razdoblja stresa ili elektivnih kirurških zahvata.

Općenito bi trebalo dozu flutikazona pri nazalnoj primjeni smanjiti na najmanju dozu s kojom je moguće održavati učinkovitu kontrolu simptoma rinitisa. U slučaju azelastinklorid/flutikazonpropionat spreja za nos, nisu ispitane veće doze od preporučene (vidjeti dio 4.2). Kao i kod svih kortikosteroida za nazalnu primjenu, treba razmotriti ukupno sistemsko opterećenje kortikosteroidima kad god su istodobno propisani i drugi oblici liječenja kortikosteroidima.

Prijavljen je usporeni rast u djece pri nazalnoj primjeni kortikosteroida u odobrenim dozama. Budući da se rast nastavlja i u adolescentskoj dobi, preporučuje se redovito nadzirati rast adolescenata koji se kroz dulje razdoblje liječe kortikosteroidima za nazalnu primjenu. Ako je rast usporen, potrebno je, ako je moguće, preispitati liječenje s ciljem smanjenja doze kortikosteroida za nazalnu primjenu na najmanju dozu s kojom je moguće održavati učinkovitu kontrolu simptoma.

Pri sistemske i topikalne uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

Potreban je poseban nadzor u bolesnika s promjenama vida ili s anamnezom povišenog očnog tlaka, glaukoma i/ili katarakte.

Ako iz bilo kojeg razloga postoji sumnja da je funkcija nadbubrežne žlijezde oštećena, potreban je poseban oprez pri prijelazu sa sistemske primjene steroida na Nezallix sprej za nos.

U bolesnika s tuberkulozom, s bilo kojom neliječenom infekcijom, kao i u bolesnika koji su nedavno imali kirurški zahvat ili ozljedu nosa ili usta, treba pažljivo odvagati moguće koristi naspram mogućeg rizika primjene Nezallix spreja za nos.

Infekcije u nosu treba liječiti antibakterijskim lijekovima ili antimikoticima, no one ne predstavljaju posebnu kontraindikaciju liječenju Nezallix sprejom za nos.

Ovaj lijek sadrži 0,014 mg benzalkonijevog klorida u jednom potisku što odgovara 0,1 mg/g. Dugotrajna primjena može uzrokovati edem sluznice nosa.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Flutikazonpropionat

U normalnim okolnostima, pri nazalnoj primjeni postižu se niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi zbog opsežnog metabolizma prvog prolaza te velikog klirensa posredovanog citokromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Klinički značajne interakcije posredovane flutikazonpropionatom stoga nisu vjerojatne.

Ispitivanje interakcija u zdravih ispitanika pokazalo je da ritonavir (visoko potentni inhibitor citokroma P450 3A4) može jako povišati koncentracije flutikazonpropionata u plazmi iz čega proizlazi značajno sniženje koncentracija kortizola u serumu. Tijekom uporabe nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su klinički značajne interakcije lijekova u bolesnika koji su primali flutikazonpropionat nazalno ili u obliku inhalata i ritonavir, što je rezultiralo sistemskim učincima kortikosteroida. Očekuje

se da će istodobna primjena drugih inhibitora CYP 3A4, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, također povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Ispitivanja su pokazala da drugi inhibitori citokroma P450 3A4 uzrokuju zanemarivo (eritromicin) ili manje (ketokonazol) povećanje sistemske izloženosti flutikazonpropionatu bez značajnog smanjenja koncentracije kortizola u serumu. Ipak, savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni potentnih inhibitora citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazola) jer postoji mogućnost povećanja sistemske izloženosti flutikazonpropionatu.

#### Azelastinklorid

Nisu provedena ispitivanja interakcija s azelastinkloridom primijenjenim u obliku spreja za nos. Provedena su ispitivanja interakcija pri oralnoj primjeni visokih doza. No, ta ispitivanja nisu relevantna za primjenu azelastina spreja za nos, jer nazalna primjena azelastina u preporučenim dozama rezultira mnogo manjom sistemskom izloženosti. Ipak, oprez je potreban prilikom primjene azelastinklorida u bolesnika koji istodobno uzimaju sedative ili lijekove s učinkom na središnji živčani sustav jer se sedativni učinak može pojačati. Alkohol također može pojačati ovaj učinak (vidjeti dio 4.7).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Plodnost

Postoje samo ograničeni podaci o utjecaju na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### Trudnoća

Podaci o primjeni azelastinklorida i flutikazonpropionata u trudnica ne postoje, ili su ograničeni. Stoga se Nezallix sprej za nos smije primjenjivati u trudnoći samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se nazalno primijenjeni azelastinklorid/metaboliti ili flutikazonpropionat/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Nezallix sprej za nos smije se primjenjivati tijekom dojenja samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za novorođenče/dojenče (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nezallix sprej za nos malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. U pojedinačnim slučajevima pri uporabi Nezallix spreja za nos, ili kao posljedica same bolesti, mogu se javiti umor, iznemoglost, iscrpljenost, omaglica ili slabost. U ovim slučajevima sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti smanjena. Alkohol može pojačati taj učinak.

### **4.8 Nuspojave**

Nakon primjene često se može javiti disgeuzija, neugodan okus (često uzrokovan neispravnim načinom uporabe, i to prevelikim naginjanjem glave unazad tijekom primjene).

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način:

|              |                                                |
|--------------|------------------------------------------------|
| Vrlo često   | ( $\geq 1/10$ )                                |
| Često        | ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )                    |
| Manje često  | ( $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ )                |
| Rijetko      | ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$ )            |
| Vrlo rijetko | ( $< 1/10\ 000$ )                              |
| Nepoznato    | (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |

| Učestalost                                             | Vrlo često | Često                                                  | Manje često                                                                                                           | Rijetko   | Vrlo rijetko                                                                                                 | Nepoznato                             |
|--------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>                 |            |                                                        |                                                                                                                       |           |                                                                                                              |                                       |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                  |            |                                                        |                                                                                                                       |           | preosjetljivost uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem (edem lica, jezika i kožni osip), bronhospazam |                                       |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |            | glavobolja, disgeuzija (neugodan okus), neugodan miris |                                                                                                                       |           | omaglica, somnolencija (omamljenost, pospanost)                                                              |                                       |
| <b>Poremećaji oka*</b>                                 |            |                                                        |                                                                                                                       |           | glaukom, povišeni intraokularni tlak, katarakta                                                              | zamućen vid (vidjeti također dio 4.4) |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b> | epistaksa  |                                                        | nelagoda u nosu (uključujući iritaciju, bockanje svrbež), kihanje, suhoća u nosu, kašalj, suhoća grla, iritacija grla |           | perforacija nosne pregrade**, erozija sluznice                                                               | nazalni ulkus                         |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |            |                                                        |                                                                                                                       | suha usta | mučnina                                                                                                      |                                       |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>               |            |                                                        |                                                                                                                       |           | osip, svrbež, urtikarija                                                                                     |                                       |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>   |            |                                                        |                                                                                                                       |           | umor (iznemoglost iscrpljenost), slabost (vidjeti dio 4.7)                                                   |                                       |

\* Identificiran je vrlo mali broj spontanijh prijava nakon nazalne primjene flutikazonpropionata kroz dulje razdoblje.

\*\* Perforacija nosne pregrade prijavljena je nakon nazalne primjene kortikosteroida.

Pri nazalnoj primjeni nekih kortikosteroida mogu se javiti sistemski učinci, osobito pri primjeni visokih doza tijekom duljeg razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Pri nazalnoj primjeni kortikosteroida u djece prijavljen je usporeni rast. Usporeni rast moguć je i u adolescenata (vidjeti dio 4.4).

U rijetkim slučajevima, pri dugotrajnoj nazalnoj primjeni glukokortikoida, opažena je osteoporoza.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

### **4.9 Predoziranje**

Reakcije predoziranja nisu očekivane pri nazalnoj primjeni lijeka.

Nema dostupnih podataka u bolesnika o učincima akutnog ili kroničnog predoziranja s nazalnim flutikazonpropionatom.

Nazalna primjena flutikazonpropionata u dozi od 2 miligrama (10 puta veća doza od preporučene dnevne doze) dva puta na dan tijekom sedam dana u zdravih dobrovoljaca nije imala učinka na funkciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Primjena doza većih od preporučenih tijekom dugog vremenskog razdoblja može rezultirati privremenom supresijom funkcije nadbubrežne žlijezde.

U takvih bolesnika liječenje Nezallix sprejom za nos treba nastaviti u dozi koja je dovoljna za kontroliranje simptoma; funkcija nadbubrežne žlijezde oporavit će se za nekoliko dana što se može potvrditi mjerenjem razine kortizola u plazmi.

U slučaju predoziranja nakon slučajnog oralnog unosa, prema rezultatima pokusa na životinjama, mogu se očekivati poremećaji središnjeg živčanog sustava (uključujući omamljenost, konfuziju, komu, tahikardiju i hipotenziju) uzrokovani azelastinkloridom.

Liječenje tih poremećaja mora biti simptomatsko. Ovisno o progutanoj količini, preporučuje se ispiranje želuca. Protuotrov nije poznat.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Dekongestant i drugi nazalni pripravci za topikalnu primjenu, kortikosteroidi/flutikazon, kombinacije, ATK oznaka: R01AD58.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Nezallix sprej za nos sadrži azelastinklorid i flutikazonpropionat koji djeluju na različite načine i pokazuju sinergističke učinke u vidu poboljšanja simptoma alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa.

#### *Flutikazonpropionat*

Flutikazonpropionat je sintetički trifluorirani kortikosteroid koji ima vrlo visoki afinitet za glukokortikoidne receptore, te ima snažno protuupalno djelovanje, npr. 3-5 puta snažnije od deksametazona pokazano u ispitivanjima vezanja na klonirane humane glukokortikoidne receptore i ispitivanjima genske ekspresije.

#### *Azelastinklorid*

Azelastin je derivat ftalazinona klasificiran kao potentni antialergik dugog djelovanja sa svojstvima selektivnog antagoniziranja H<sub>1</sub> receptora, svojstvima stabilizacije mastocita i protuupalnim svojstvima.

Podaci iz *in vivo* (nekliničkih) i *in vitro* ispitivanja pokazuju da azelastin inhibira sintezu ili oslobađanje kemijskih medijatora za koje je poznato da su uključeni u ranu i kasnu fazu alergijskih reakcija, npr. leukotriena, histamina, faktora aktivacije trombocita (PAF, engl. *platelet-activating factor*) i serotonin.

Ublažavanje nazalnih alergijskih simptoma može se uočiti unutar 15 minuta od primjene.

#### *Azelastin/flutikazon sprej za nos*

U 4 klinička ispitivanja u odraslih i adolescenata s alergijskim rinitisom, primjena jednog potiska azelastin/flutikazon spreja za nos u svaku nosnicu dva puta na dan značajno je poboljšala nazalne simptome (uključujući rinoreju, začepljenje nosa, kihanje i svrbež u nosu) u usporedbi s placebom, samim azelastinkloridom i samim flutikazonpropionatom. U sva 4 ispitivanja uočeno je značajno poboljšanje očnih simptoma (uključujući svrbež, suzenje i crvenilo očiju) i bolesnikove kvalitete života vezano uz bolest (upitnik o kvaliteti života uz rinokonjunktivitis - RQLQ, engl. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).

Pri uporabi azelastin/flutikazon spreja za nos, bitno poboljšanje simptoma (50%-tno smanjenje težine nazalnih simptoma) postignuto je značajno ranije (tri dana i više) nego pri uporabi tržišno dostupnog spreja za nos s flutikazonpropionatom. Bolji učinak kombinirane formulacije u odnosu na sprej za nos s flutikazonpropionatom održao se tijekom jednogodišnjeg ispitivanja u bolesnika s kroničnim dugotrajnim alergijskim rinitisom i nealergijskim/vazomotornim rinitisom.

U ispitivanju u kojem su bolesnici bili izloženi peludi ambrozije u tzv. *allergen exposure chamber*, prvo statistički značajno ublažavanje nazalnih simptoma uočeno je 5 minuta nakon primjene azelastin/flutikazon spreja za nos (u usporedbi s placebom). 15 minuta nakon primjene azelastin/flutikazon spreja za nos 60% bolesnika prijavilo je klinički značajno smanjenje simptoma od najmanje 30% (prema sustavu bodovanja simptoma).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon nazalne primjene dvaju potisaka po nosnici (548 µg azelastinklorida i 200 µg flutikazona) azelastin/flutikazon spreja za nos, srednja ( $\pm$  standardna devijacija) vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) bila je  $194,5 \pm 74,4$  pg/mL za azelastin i  $10,3 \pm 3,9$  pg/mL za flutikazonpropionat i srednja ukupna izloženost (AUC) bila je  $4217 \pm 2618$  pg/mL \* h za azelastin i  $97,7 \pm 43,1$  pg/mL \* h za flutikazon. Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije ( $t_{max}$ ) nakon primjene pojedinačne doze bio je 0,5 sati za azelastin i 1,0 sati za flutikazon.

Uspoređujući azelastin/flutikazon sprej za nos sa sprejom za nos s flutikazonom dostupnim na tržištu, sistemska izloženost flutikazonu bila je ~ 50% povećana. S obzirom na sistemska izloženost azelastinu, azelastin/flutikazon sprej za nos bio je istovjetan spreju za nos s azelastinom dostupnim na tržištu. Nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između azelastinklorida i flutikazonpropionata.

### Distribucija

Flutikazonpropionat ima veliki volumen raspodjele u ravnotežnom stanju (približno 318 litara).

Vezanje na proteine plazme je 91%.

Volumen raspodjele azelastina je veliki što upućuje na raspodjelu pretežno u periferna tkiva. Vezanje na proteine plazme je 80-90%. Također, oba lijeka imaju veliku terapijsku širinu. Stoga nisu vjerojatne reakcije istiskivanja s proteina plazme.

### Biotransformacija

Flutikazonpropionat se brzo eliminira iz sistemske cirkulacije, uglavnom metaboliziranjem u jetri pomoću enzima CYP3A4, pri čemu nastaje neaktivni metabolit karboksilne kiseline. Progutani flutikazonpropionat također podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Azelastin se metabolizira u N-desmetil azelastin pomoću različitih CYP izoenzima, pretežno CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19.



### Eliminacija

Eliminacija intravenski primijenjenog flutikazonpropionata slijedi linearnu farmakokinetiku pri dozama u rasponu od 250-1000 mikrograma i karakterizirana je velikim klirensom ( $CL=1,1$  l/min). Vršne koncentracije u plazmi smanjuju se za približno 98% unutar 3-4 sata i samo su niske koncentracije u plazmi bile povezane s poluvijekom od 7,8 h. Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv (<0,2%), a manji od 5% za metabolit karboksilne kiseline. Glavni put eliminacije je izlučivanje flutikazonpropionata i njegovih metabolita putem žuči. Vrijeme polueliminacije nakon primjene jedne doze azelastina približno je 20-25 sati za azelastin i oko 45 sati za terapijski aktivan metabolit N-desmetil azelastin. Izlučivanje se pretežno odvija putem fecesa. Produljeno izlučivanje male količine doze fecesom upućuje na mogućnost nekog stupnja enterohepatičke cirkulacije.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### *Flutikazonpropionat*

Rezultati općih toksikoloških ispitivanja bili su slični rezultatima zabilježenim s drugim glukokortikoidima, a povezani su s pretjeranom farmakološkom aktivnošću. Ti rezultati se ne smatraju relevantnima pri nazalnoj primjeni u ljudi u preporučenim dozama koje rezultiraju minimalnom sistemskom izloženošću. Nisu primijećeni genotoksični učinci flutikazonpropionata u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti. Nadalje, u dvogodišnjem ispitivanju pri primjeni inhalata u štakora i miševa nije došlo do povećanja incidencije tumora povezanog s liječenjem.

U ispitivanjima na životinjama pokazano je da glukokortikoidi uzrokuju malformacije uključujući rascjep nepca i intrauterino usporjenje rasta. Ipak, ti rezultati se ne smatraju relevantnima za ljude pri nazalnoj primjeni flutikazonpropionata u preporučenim dozama koje rezultiraju minimalnom sistemskom izloženošću (vidjeti dio 5.2).

### *Azelastinklorid*

Azelastinklorid nije pokazao senzibilizirajući potencijal u zamoraca. Azelastin nije pokazao genotoksični potencijal u nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, kao ni kancerogeni potencijal u ispitivanjima provedenim u štakora i miševa. U mužjaka i ženki štakora, pri oralnoj primjeni doza većih od 3 mg/kg/dan, azelastin je uzrokovao smanjenje indeksa plodnosti ovisno o dozi; nisu pronađene s lijekom povezane promjene u reproduktivnim organima mužjaka i ženki štakora tijekom ispitivanja kronične toksičnosti, međutim, embriotoksični i teratogeni učinci u štakora, miševa i kunića javili su se samo pri maternalno toksičnim dozama (na primjer, u štakora i miševa malformacije kostura zamijećene su pri primjeni doza od 68,6 mg/kg/dan).

### *Azelastin/flutikazon sprej za nos*

Ispitivanja nazalne toksičnosti ponovljenih doza azelastin/flutikazon spreja za nos provedena u štakora u razdoblju do 90 dana i u pasa tijekom 14 dana, nisu pokazala nove nuspojave u usporedbi s primjenom svake komponente zasebno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

dinatrijev edetat  
glicerol  
celuloza, mikrokristalična (E 460)  
karmelozanatrij (E 466)  
polisorbat 80 (E 433)  
benzalkonijev klorid  
feniletalni alkohol  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**



Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

Rok valjanosti u primjeni (nakon prve primjene): 1 godina

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica boje jantara tipa I s pumpicom raspršivača, nazalnim polipropilenskim aplikatorom (aktivator) i zaštitnom kapicom, sadrži 23 g (najmanje 120 potisaka) suspenzije.

Veličine pakiranja:

1 bočica od 25 ml sadrži 23 g suspenzije (najmanje 120 potisaka)

Višestruko pakiranje sadrži 3 bočice, svaka bočica od 25 ml sadrži 23 g suspenzije (najmanje 120 potisaka)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Bočicu prije uporabe treba lagano protresti.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-828087628

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. studenoga 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-