

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Flufetan 50 mikrograma/dozi + 137 mikrograma/dozi, sprej za nos, suspenzija

INN: flutikazon, azelastin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram suspenzije sadrži 365 mikrograma flutikazon-propionata i 1000 mikrograma azelastin-hidrohlorida.

Jedna doza oslobođenog spreja (0,14 g) sadrži 50 mikrograma flutikazon-propionata i 137 mikrograma

azelastin-hidrohlorida (= 125 mikrograma azelastina).

Pomoćne supstance koje imaju potvrđeno dejstvo:

Jedna doza oslobođenog spreja (0,14 g) sadrži 0,014 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija.

Homogena suspenzija, bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ublažavanje simptoma umjerenog do teškog sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa, kada monoterapija intranazalnim antihistaminikom ili glukokortikoidom nije dovoljno efikasna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za postizanje punog terapijskog efekta je neophodna redovna upotreba lijeka.

Izbjegavati kontakt lijeka sa očima.

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji)

Jedna doza spreja u svaku nozdrvu dva puta dnevno (ujutru i uveče).

Djeca mlađa od 12 godina

Primjena lijeka Flufetan se ne preporučuje kod djece mlađe od 12 godina, pošto bezbjednost i efikasnost lijeka nisu ustanovljeni u ovoj populaciji.

Pacijenti starije životne dobi

Nije potrebno prilagođavanje doze u ovoj populaciji.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega

Nema podataka o primjeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Trajanje terapije

Flufetan sprej za nos je pogodan za dugotrajnu upotrebu.

Trajanje terapije treba da bude u skladu sa periodom izloženosti alergenu.

Način primjene

Flufetan sprej za nos je namijenjen samo za nazalnu upotrebu.

Uputstvo za upotrebu

Priprema spreja

Prije upotrebe bočicu promućkati približno 5 sekundi blagim okretanjem gore-dole, pa ukloniti zaštitni poklopac. Prije prve upotrebe, Flufetan sprej za nos treba pripremiti pritiskanjem pumpice nadole i oslobađanjem sadržaja spreja 6 puta. Ukoliko Flufetan sprej za nos nije korišćen duže od 7 dana, potrebno je ponovno aktiviranje pritiskom pumpice nadole i oslobađanjem jedne doze.

Upotreba spreja

Prije upotrebe bočicu promućkati približno 5 sekundi blagim okretanjem gore-dole, pa ukloniti zaštitni poklopac. Izduvati nos, pa primijeniti po jednu dozu spreja u svaku nozdrvu, držeći glavu nagnutu nadole. Nakon upotrebe obrisati vrh bočice i vratiti zaštitni poklopac.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tokom postmarketinškog praćenja, zabilježeni su slučajevi klinički značajnih interakcija kod pacijenata koji su primali flutikazon-propionat i ritonavir, koje su za rezultat imale sistemske efekte kortikosteroida, uključujući Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu flutikazon-propionata i ritonavira, osim kada potencijalna korist po pacijenta premašuje rizik od sistemskih neželjenih efekata kortikosteroida (vidjeti odjeljak 4.5).

Mogu se javiti sistemski efekti nakon primjene nazalnih kortikosteroida, naročito kada se primjenjuju u visokim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Ovi efekti se javljaju mnogo rjeđe nego kod oralne primjene i mogu da variraju među pacijentima i različitim formulacijama kortikosteroida. Potencijalni sistemski efekti obuhvataju Kušingov sindrom, karakteristike Kušingovog sindroma, adrenalnu supresiju, zastoj rasta kod djece i adolescenata, kataraktu, glaukom i, rjeđe, spektar psiholoških i bihevioralnih efekata, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju (naročito kod djece).

Flufetan sprej za nos podliježe intenzivnom metabolizmu prvog prolaza, pa je vjerovatno da će, kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre, sistemska izloženost intranazalno primijenjenom flutikazon-propionatu biti povećana. Ovo može dovesti do veće učestalosti sistemskih neželjenih efekata. Potreban je oprez pri liječenju ovih pacijenata.

Primjena intranazalnih kortikosteroida u dozama većim od preporučenih može dovesti do klinički značajne adrenalne supresije. Ako postoje dokazi u korist primjene doza većih od preporučenih, treba razmotriti dodatnu primjenu sistemskog kortikosteroida u periodima stresa ili elektivnog hirurškog zahvata.

Uopšteno, doza intranazalnih formulacija flutikazona treba da bude najmanja doza kojom se održava efektivna kontrola simptoma rinitisa. Nije ispitana primjena doza većih od preporučenih (vidjeti odjeljak 4.2). Kao i kod ostalih intranazalnih kortikosteroida, treba razmotriti ukupnu sistemska izloženost kortikosteroidima u slučajevima kada se istovremeno propisuju drugi oblici terapije kortikosteroidima.

Zabilježen je zastoj rasta kod djece koja su primala nazalne kortikosteroide u odobrenim dozama. Pošto je rast prisutan i kod adolescenata, preporučuje se redovno praćenje rasta adolescenata na dugoročnoj terapiji nazalnim kortikosteroidima. Ako se primijeti usporen rast, terapiju treba preispitati, u cilju smanjenja doze nazalnih kortikosteroida, na najnižu dozu kojom se održava efektivna kontrola simptoma, ukoliko je to moguće.

Prijavljeni su poremećaji vida prilikom sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Pacijente kod kojih se jave zamućen vid ili drugi poremećaji vida, treba uputiti oftalmologu radi procjene mogućih uzročnika ovih simptoma, a koji uključuju kataraktu, glaukom i rijetke bolesti poput centralne serozne hiororetinopatije (CSCR, engl. *central serous chorioretinopathy*), koje su zabilježene nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa promjenama vida ili sa istorijom povišenog intraokularnog pritiska, glaukoma i/ili katarakte.

Ukoliko se sumnja na narušenu funkciju nadbregu, potreban je oprez pri prebacivanju pacijenata sa sistemske terapije kortikosteroidima na lijek Flufetan sprej za nos.

Kod pacijenata koji pate od tuberkuloze, bilo koje neliječene infekcije, ili su nedavno imali hiruršku intervenciju ili povredu nosa ili usta, treba procijeniti odnos koristi i rizika terapije lijekom Flufetan sprej za nos.

Infekcije sluznice nosa treba liječiti odgovarajućom antibakterijskom ili antigljivičnom terapijom, ali one nisu kontraindikacija za primjenu lijeka Flufetan sprej za nos.

Pomoćne supstance: lijek sadrži 0,014 mg benzalkonijum hlorida po primen. Dugotrajna primena može dovesti do edema nazalne sluznice.

Lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po primeni odnosno suštinski je bez natrijuma

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Flutikazon-propionat

U uobičajenim okolnostima, nakon intranazalne primjene se postižu niske plazma koncentracije flutikazon-propionata, usljed intenzivnog metabolizma prvog prolaza i visokog sistemskog klirensa posredovanog citohromom P4503A4 u crijevima i jetri. Stoga nisu vjerovatne klinički značajne interakcije flutikazon-propionata sa drugim lijekovima.

Studija interakcije lijekova kod zdravih dobrovoljaca je pokazala da ritonavir (visokopotentni inhibitor citohrom P4503A4) može značajno da poveća plazma koncentracije flutikazon-propionata i dovede do značajnog smanjenja koncentracija kortizola u serumu. Tokom postmarketinške primjene, zabilježeni su slučajevi klinički značajnih interakcija kod pacijenata koji su koristili intranazalni ili inhalacioni flutikazon-propionat i ritonavir, koje su za rezultat imale sistemske efekte kortikosteroida. Takođe se očekuje da će istovremena primjena drugih CYP3A4 inhibitora, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, dovesti do povećanog rizika od sistemskih neželjenih efekata. Ovu kombinovanu terapiju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje rizik od sistemskih neželjenih efekata kortikosteroida. U tom slučaju je potrebno praćenje pacijenata, u cilju detekcije sistemskih neželjenih efekata kortikosteroida.

Studije su pokazale da drugi inhibitori CYP3A4 dovode do zanemarljivog (eritromicin) ili blagog (ketokonazol) povećanja sistemske izloženosti flutikazon-propionatu, bez značajnog smanjenja koncentracije kortizola u serumu. Ipak, savjetuje se oprez prilikom istovremene potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol), pošto je može doći do povećane sistemske izloženosti flutikazon-propionatu.

Azelastin-hidrohlorid

Nisu sprovedene specifične studije interakcije sa nazalnim sprejom azelastin-hidrohlorida. Postoje studije interakcije sa visokim oralnim dozama. Međutim, one nisu od značaja za azelastin sprej za nos, pošto preporučene doze za nazalnu primjenu dovode do značajno niže sistemske izloženosti. Ipak, savjetuje se oprez kada se azelastin-hidrohlorid primjenjuje kod pacijenata koji istovremeno koriste sedative ili lijekove koji djeluju na centralni nervni sistem, jer sedativno dejstvo može biti pojačano. Alkohol takođe može pojačati ovaj efekat (vidjeti odjeljak 4.7).

4.6. Trudnoća i dojenje

Plodnost

Podaci vezani za efekte lijeka na plodnost su ograničeni (vidjeti odjeljak 5.3).

Trudnoća

Podaci o primjeni azelastin-hidrohlorida i flutikazon-propionata kod trudnica su ograničeni, ili nedostaju. Stoga, lijek Flufetan sprej za nos u trudnoći treba koristiti samo ako očekivana korist od primjene prevazilazi moguće rizike za fetus (vidjeti odjeljak 5.3).

Laktacija

Nije poznato da li se nazalno primijenjen azelastin-hidrohlorid, flutikazon-propionat ili njihovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Lijek Flufetan sprej za nos se može koristiti tokom laktacije samo ako očekivana korist od primjene lijeka prevazilazi moguće rizike po novorođenče/ dojenče (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Flufetan sprej za nos ima slab uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U pojedinačnim slučajevima, mogu se javiti umor, iscrpljenost, vrtoglavica ili osjećaj slabosti, koji također mogu biti posljedica bolesti. U ovim slučajevima, sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena. Alkohol može pojačati ovo dejstvo.

4.8. Neželjena dejstva

Nakon primjene lijeka Flufetan sprej za nos, često se javlja disgeuzija, specifičan neprijatan okus supstance koja se primjenjuje (često usljed nepravilnog načina primjene, odnosno pretjeranog nagnjanja glave unazad tokom primjene lijeka).

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma rijetka ($< 1/10000$)

Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Učestalost	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Klasa sistema organa						
Poremećaji imunskog sistema					Preosjetljivost, uključujući anafilaktične reakcije, angioedem (edem lica ili jezika i osip po koži), bronhospazam	
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, disgeuzija (neprijatan okus), neprijatan miris			Vrtoglavica, somnolencija (pospanost)	
Poremećaji oka*					Glaukom, povišen intraokularni pritisak, katarakta	Zamućen vid (vidjeti također odjeljak 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa		Nazalna nelagodnost (uključujući iritaciju, peckanje i		Perforacija nazalnog septuma**, erozija	Nazalni ulkusi

			svrab nosa), kijanje, suvoća nazalne sluznice, kašalj, suvo grlo, iritacija grla		sluzokože	
Gastrointestin alni poremećaji				Suva usta	Mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Osip, svrab, urtikarija	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene					Umor (zamor, iscrpljenost), osjećaj slabosti (vidjeti odjeljak 4.7)	

* Veoma mali broj spontanijh prijava je zabilježen nakon produžene terapije intranazalnim flutikazon-propionatom.

** Prijavljena je perforacija nazalnog septuma nakon primjene intranazalnih kortikosteroida.

Mogu se javiti sistemski efekti nakon primjene određenih nazalnih kortikosteroida, naročito kada se primjenjuju u visokim dozama tokom dužeg vremenskog perioda (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavljeni su slučajevi zastoja rasta kod djece koja su primala nazalne kortikosteroide. Retardacija rasta se može javiti i kod adolescenata (vidjeti odjeljak 4.4).

U rijetkim slučajevima je zabilježena osteoporoza, prilikom dugotrajne terapije glukokortikoidima.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne očekuju se predoziranje lijekom prilikom nazalne primjene.

Nema podataka o efektima akutnog ili hroničnog predoziranja intranazalnim flutikazon-propionatom kod pacijenata.

Intranazalna primjena 2 mg flutikazon-propionata (doza 10 puta veća od preporučene) dva puta dnevno tokom 7 dana kod zdravih dobrovoljaca nije ispoljila efekat na funkciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Primjena doza većih od preporučenih tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrega.

Kod ovih pacijenata, terapiju lijekom Flufetan sprej za nos treba nastaviti u dozi dovoljnoj za kontrolu simptoma; funkcija nadbubrega će se oporaviti za nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem koncentracije kortizola u plazmi.

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

Liječenje ovih poremećaja treba da bude simptomatsko. Zavisno od količine progutane supstance, preporučuje se gastrična lavaža. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Dekongestanti i drugi nazalni preparati za lokalnu upotrebu, kortikosteroidi

Anatomsko-terapijska klasifikacija („ATC“): R01AD58

Mehanizam dejstva

Lijek Flufetan sprej za nos sadrži azelastin-hidrochlorid i flutikazon-propionat, koji imaju različit mehanizam dejstva i pokazuju sinergistički efekat na smanjenje simptoma alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa.

Flutikazon-propionat

Flutikazon je sintetski trifluorinisan kortikosteroid koji posjeduje veoma visok afinitet za glukokortikoidne receptore i ima snažno antiinflamatorno dejstvo, npr. u testovima vezivanja za receptor i ekspresije gena na kloniranim humanim glukokortikoidnim receptorima se pokazao 3-5 puta potentnijim od deksametazona.

Azelastin-hidrochlorid

Azelastin, derivat ftalazinona, spada u potentne, dugodjelujuće antialergijske lijekove sa selektivnim H₁ antagonističkim dejstvom, antiinflamatornim i svojstvima stabilizacije mastocita. Podaci iz *in vivo* (pretkliničkih) i *in vitro* studija ukazuju da azelastin inhibira sintezu ili oslobađanje hemijskih medijatora uključenih u ranu i kasnu fazu alergijske reakcije, npr. leukotriena, histamina, faktora aktivacije trombocita (PAF) i serotonina.

Olakšanje nazalnih simptoma alergije se postiže unutar 15 minuta od primjene.

Flutikazon/azelastin sprej za nos

U 4 kliničke studije sprovedene na odraslim pacijentima i adolescentima sa alergijskim rinitisom, primjena jedne doze flutikazon/azelastin spreja za nos u svaku nozdrvu dva puta dnevno je dovela do značajnog poboljšanja nazalnih simptoma (rinoreje, nazalne kongestije, kijanja i svraba nosa) u poređenju sa placebom i azelastin-hidrochloridom, odnosno flutikazon-propionatom primijenjenim u monoterapiji. Značajno su se poboljšali okularni simptomi (svrab, suzenje i crvenilo očiju), kao i kvalitet života pacijenta povezan sa bolešću (Upitnik o kvalitetu života povezanim sa rinokonjunktivitisom, engl. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* - RQLQ) u sve 4 studije.

U poređenju sa komercijalno dostupnim flutikazon-propionat sprejom za nos, primjenom flutikazon/azelastin spreja za nos je znatno ranije (3 dana i više) postignuto značajno poboljšanje simptoma (50% redukcija težine nazalnih simptoma). Superiorni efekat flutikazon/azelastin spreja za nos u poređenju sa flutikazon-propionat nazalnim sprejom se održao tokom jednogodišnje studije kod pacijenata sa hroničnim perzistentnim alergijskim rinitisom i nealergijskim/vazomotornim rinitisom.

U studiji izlaganja polenu ambrozije, prvo statistički značajno olakšanje nazalnih simptoma je zabilježeno 5 minuta nakon primjene flutikazon/azelastin spreja za nos (u poređenju sa placebom).

Petnaest minuta nakon primjene flutikazon/azelastin spreja za nos, 60% pacijenata je prijavilo klinički značajno smanjenje simptoma od najmanje 30%.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Nakon intranazalne primjene dvije doze flutikazon/azelastin spreja po nozdri (548 mcg azelastin-hidroklorida i 200 mcg flutikazona), srednja vrijednost (\pm standardna devijacija) maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) je iznosila 194.5 ± 74.4 pg/mL za azelastin i 10.3 ± 3.9 pg/mL za flutikazon-propionat, dok je srednja vrijednost ukupne izloženosti (PIK) bila 4217 ± 2618 pg/mL* za azelastin, odnosno 97.7 ± 43.1 pg/mL* za flutikazon. Srednja vrijednost vremena potrebnog za dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi (t_{max}) nakon primjene pojedinačne doze je iznosila 0.5 za azelastin, odnosno 1 sat za flutikazon.

Sistemska izloženost flutikazonu nakon primjene flutikazon/azelastin spreja za nos je približno 50% veća u odnosu na komercijalno dostupni nazalni sprej flutikazona. Sistemska izloženost azelastinu je ekvivalentna komercijalno dostupnom spreju za nos azelastina. Nije zabilježena farmakokinetička interakcija između azelastin-hidroklorida i flutikazon-propionata.

Distribucija

Flutikazon-propionat ima veliki volumen distribucije u stanju ravnoteže (približno 318 litara). Vezivanje za proteine plazme je 91%.

Volumen distribucije azelastina je visok, što ukazuje na distribuciju prevashodno u periferno tkivo. Procenat vezivanja za proteine iznosi 80-90%. Dodatno, oba lijeka imaju veliku terapijsku širinu. Stoga se ne očekuju reakcije usljed istiskivanja lijeka sa proteina plazme.

Biotransformacija

Flutikazon-propionat se brzo uklanja iz sistemske cirkulacije, prevashodno metabolizmom u jetri do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline, posredstvom CYP3A4. Progutani flutikazon-propionat takođe podleže značajnom metabolizmu prvog prolaza. Azelastin se metaboliše do N-demetilazelastina putem različitih CYP izoenzima, uglavnom CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19.

Eliminacija

Brzina eliminacije intravenski primijenjenog flutikazon-propionata je linearna u rasponu doza 250-1000 mikrograma i odlikuje se visokim klirensom iz plazme ($Cl=1.1$ L/min). Maksimalne koncentracije u plazmi se smanjuju približno 98% unutar 3-4 sata i niske plazma koncentracije se detektuju nakon terminalnog poluvremena eliminacije od 7.8 sati. Renalni klirens flutikazon-propionata je zanemarljiv (<0.2%) i manje od 5% se izlučuje u formi metabolita karboksilne kiseline. Glavni put eliminacije je ekskrecija flutikazon-propionata i njegovih metabolita putem žuči.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme, nakon primijenjene pojedinačne doze azelastina, iznosi 20-25 sati za azelastin i približno 45 sati za farmakološki aktivan metabolit N-demetilazelastin. Ekskrecija je dominantno putem fecesa. Produženo prisustvo male količine lijeka u fecesu ukazuje na moguću enterohepatično kruženje lijeka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

Flutikazon-propionat

Nalazi opštih toksikoloških studija su slični nalazima zabilježenim za druge glukokortikoide i rezultat su prekomjerne farmakološke aktivnosti. Malo je vjerovatno da su ovi nalazi od značaja za ljude, imajući u vidu preporučene doze za nazalnu primjenu koje karakteriše minimalna sistemska izloženost. U konvencionalnim genotoksičnim ispitivanjima nisu zabilježeni genotoksični efekti flutikazon-propionata. Dodatno, u dvogodišnjim studijama inhalacione primjene kod pacova i miševa, nije zabilježena povećana učestalost tumora povezanih sa terapijom.

U studijama na životinjama je pokazano da glukokortikoidi dovode do kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep nepca i usporen intrauterini rast. Ovo se takođe ne smatra značajnim za ljude,

pošto preporučene doze za nazalnu primjenu dovode do minimalne sistemske izloženosti (vidjeti odjeljak 5.2).

Azelastin-hidrohlorid

Azelastin-hidrohlorid nije pokazao potencijal izazivanja senzibilizacije kod zamoraca. Azelastin nije ispoljio genotoksično dejstvo u seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, niti karcinogeni potencijal kod pacova i miševa. Kod mužjaka i ženki pacova, azelastin, primijenjen oralno u dozama većim od 3 mg/kg/dan, je doveo do dozno-zavisnog smanjenja indeksa plodnosti; tokom studija hronične toksičnosti nisu zabilježene promjene u reproduktivnim organima mužjaka i ženki povezane sa primjenom lijeka, ali su se, pri primjeni doza koje su toksične po majku, ispoljili embriotoksični i teratogeni efekti kod miševa, pacova i kunića (na primjer, zabilježene su malformacije skeleta kod miševa i pacova pri primjeni doze od 68.6 mg/kg/dan).

Flutikazon/azelastin sprej za nos

Studije intranazalne toksičnosti ponovljenih doza flutikazon/azelastin spreja za nos kod pacova u trajanju od 90 dana i kod pasa u trajanju od 14 dana, nisu pokazale dodatne neželjene efekte u poređenju sa pojedinačnim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Glicerol;
Celuloza, mikrokristalna i karmeloza-natrijum;
Dinatrijum-edetat;
Polisorbat 80;
Benzalkonijum-hlorid;
Feniletil alkohol;
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe prije prvog otvaranja: 24 mjeseca
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Ne čuvati u frižideru niti zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica smeđe boje (hidrolitičke otpornosti I) sa sprej pumpom i nazalnim aplikatorom od polipropilena i zaštitnom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica zapremine 25 mL koja sadrži 23 g suspenzije (sa najmanje 120 doza) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

ELPEN Pharmaceutical Co Inc Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-8657/23 od 30.01.2025. god.