

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Flazonexar 137 micrograme/50 micrograme/doză spray nazal, suspensie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie conține clorhidrat de azelastină 1000 micrograme și propionat de fluticazonă 365 micrograme.

O acționare (0,14 g) eliberează clorhidrat de azelastină 137 micrograme (echivalent cu 125 micrograme de azelastină) și propionat de fluticazonă 50 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

O acționare (0,14 g) eliberează 0,014 mg clorură de benزالconiu.

O acționare (0,14 g) eliberează 0,0068 mg polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie.

Suspensie omogenă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă.

4.2 Doze și mod de administrare***Doze***

Utilizarea regulată este esențială pentru beneficiul terapeutic complet.

Contactul cu ochii trebuie să fie evitat.

Adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste această vârstă)

O activare în fiecare fosă nazală de două ori pe zi (dimineața și seara).

Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani

Flazonexar spray nazal nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani atât timp cât siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de vârstă.

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date privind experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.

Durata tratamentului

Flazonexar spray nazal este adecvat pentru administrarea de lungă durată.

Durata tratamentului trebuie să corespundă cu perioada de expunere alergenică.

Mod de administrare

Flazonexar spray nazal este destinat numai utilizării nazale.

Instrucțiuni pentru utilizare

Pregătirea spray-ului:

Flaconul trebuie agitat cu blândețe cu aproximativ 5 secunde înaintea administrării prin înclinarea acestuia în sus și în jos, iar ulterior va fi înlăturat capacul protector. Înainte de prima utilizare a Flazonexar spray nazal, acesta trebuie amorsat prin apăsare în jos, eliberând pompa, de 6 ori. Dacă Flazonexar spray nazal nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, acesta trebuie reamorsat o singură dată, prin apăsare în jos eliberând pompa, înainte de utilizare.

Utilizarea spray-ului:

Flaconul trebuie agitat cu blândețe cu aproximativ 5 secunde înaintea administrării prin înclinarea acestuia în sus și în jos, iar ulterior va fi înlăturat capacul protector.

După suflarea nasului suspensia va fi pulverizată o singură dată în fiecare nară ținând capul înclinat în jos (vezi figura). După utilizarea spray-ului vârful flaconului va fi șters, iar capacul protector va fi pus la loc.



4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În perioada de utilizare de după punerea pe piață au existat raportări referitoare la interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic la pacienții tratați cu propionat de fluticazonă și ritonavir care au determinat efecte corticosteroide sistemice inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei. De aceea, utilizarea concomitentă a propionatului de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul reacțiilor adverse corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.5).

Pot apărea reacții adverse sistemice după administrarea corticosteroizilor nazali, în special când aceștia sunt prescriși în doze mari pentru perioade îndelungate. Este mult mai puțin probabil ca aceste reacții să apară decât în cazul administrării orale a corticosteroizilor și pot varia de la pacient la pacient și între diferite medicamente care conțin corticosteroizi. Potențialele reacții adverse sistemice pot include sindromul Cushing, caracteristici Cushingoide, supresia corticosuprarenalei, retard de creștere la copii și adolescenți, cataractă, glaucom și mult mai rar un spectru de reacții psihologice sau comportamentale incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresiune (în special la copii și adolescenți).

Spray-ul nazal cu clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă este supus unui proces de metabolizare la primul pasaj hepatic, de aceea, este probabil ca expunerea sistemică să crească la pacienții cu boală hepatică severă după administrarea intranasală a propionatului de fluticazonă. Aceasta poate conduce la o frecvență mai mare a reacțiilor adverse sistemice.

Se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți.

Tratamentul cu corticosteroizi administrați nazal cu doze mai mari decât cele recomandate, poate conduce la o supresie semnificativă clinic a corticosuprarenalei. Dacă există dovezi referitoare la utilizarea de doze mai mari decât cele recomandate a fi utilizate, ulterior trebuie luată în considerare administrarea suplimentară de corticosteroizi sistemici în timpul perioadelor de stres sau de intervenții chirurgicale.

În general, doza de fluticazonă din formularea pentru administrare intranasală trebuie redusă la cea mai mică doză la care este menținut un control eficient al simptomelor de rinită. Nu au fost testate clinic doze mai mari decât cele recomandate cu clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă. Similar administrării altor corticosteroizi pentru administrarea intranasală, trebuie luată în considerare încărcarea totală sistemică cu corticosteroizi, dacă sunt prescrise în același timp tratamente cu alte formulări cu corticosteroizi.

Retardul de creștere a fost raportat la copiii care au primit corticosteroizi administrați nazal în doze aprobate. Se recomandă monitorizarea regulată a creșterii în înălțime la copii, dar și la adolescenți, care urmează un tratament de lungă durată cu corticosteroizi administrați nazali. Dacă creșterea este încetinită terapia trebuie revizuită cu scopul reducerii dozei de corticosteroid administrat nazal, dacă este posibil, la cea mai mică doză la care este menținut un control eficient al simptomelor.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul prezintă simptome, cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Este necesară o atență monitorizare la pacienții cu modificări de vedere sau la pacienții cu antecedente de presiune intraoculară crescută, glaucom și/ sau cataractă.

Dacă există orice motiv să credem că funcția corticosuprarenalei este afectată, o atenție deosebită trebuie avută în vedere atunci când se efectuează trecerea pacienților de pe tratamentul cu corticosteroizi sistemici pe tratamentul cu Flazonexar spray nazal.

La pacienții care au tuberculoză, orice tip de infecție netratată, sau care au suferit recent o intervenție chirurgicală sau un traumatism la nivelul nasului sau cavității bucale, beneficiul posibil al tratamentului cu clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă spray nazal trebuie să depășească riscurile posibile.

Infecțiile căilor respiratorii nazale trebuie tratate cu chimioterapice antibacteriene sau antimicotice, dar nu constituie o contraindicație specifică a tratamentului cu spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă.

Flazonexar conține clorură de benзалconiu. Utilizarea de lungă durată poate determina edem la nivelul mucoasei nazale.

Flazonexar conține polisorbat 80. Polisorbații pot determina apariția unor reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Propionatul de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea intranasală sunt atinse concentrații plasmatice joase, datorită unei metabolizări extensive de prim pasaj și al unui clearance sistemic mare mediat prin citocromul P450 3A4 de

la nivel intestinal și hepatic. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase semnificative clinic mediate prin propionatul de fluticazonă sunt improbabile.

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la subiecți sănătoși a arătat că ritonavir (un inhibitor potent al citocromului P450 3A4) poate crește foarte mult concentrațiile plasmatice ale propionatului de fluticazonă, conducând la o reducere marcată a concentrațiilor serice ale cortizolului. În perioada de utilizare de după punerea pe piață au existat raportări referitoare la interacțiuni medicamentoase semnificative clinic la pacienți tratați intranasal cu propionat de fluticazonă și ritonavir, care au condus la efecte corticosteroide sistemice. Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Studiile au arătat că alți inhibitori ai citocromului P450 3A4 produc creșteri neglijabile (eritromicină) sau minore (ketoconazol) a expunerii sistemice la propionatul de fluticazonă fără o reducere considerabilă a concentrațiilor serice ale cortizolului. Cu toate acestea, se recomandă o atenție deosebită la coadministrarea unui inhibitor potent al citocromului P450 3A4 (de exemplu, ketoconazol), deoarece există un potențial de expunere sistemică crescută la propionat de fluticazonă.

Clorhidrat de azelastină

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu clorhidratul de azelastină spray nazal. Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu administrarea de doze orale mari. Totuși acestea nu sunt considerate relevante pentru administrarea de azelastină spray nazal, deoarece administrarea dozelor nazale recomandate conduce la o expunere sistemică mult mai joasă. Cu toate acestea, trebuie acordată o atenție deosebită atunci când se administrează clorhidrat de azelastină la pacienții care primesc în același timp sedative sau alte medicamente cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, deoarece efectul sedativ poate fi amplificat. Alcoolul poate amplifica de asemenea acest efect (vezi pct. 4.7).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date, sau acestea sunt într-un număr limitat, cu privire la utilizarea clorhidratului de azelastină și a propionatului de fluticazonă la femeile gravide. De aceea Flazonexar spray nazal trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potential asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă administrarea nazală a clorhidratului de azelastină/ metabolizilor sau a propionatului de fluticazonă/ metabolizilor se excretă în laptele matern uman. Flazonexar spray nazal poate fi utilizat în timpul alăptării, doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial la nou născuți/copii.

Fertilitatea

Sunt disponibile doar date limitate referitoare la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Flazonexar spray nazal are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazuri izolate atunci când se administrează spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă pot apărea fatigabilitate, oboseală, epuizare, amețea sau slăbiciune, care pot fi, de asemenea, determinate de boala în sine. În aceste cazuri poate fi afectată capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Alcoolul poate amplifica acest efect.

4.8 Reacții adverse

Frecvent după administrare (deseori datorită metodei de aplicare incorecte și anume înclinarea capului prea mult pe spate în timpul administrării), poate fi prezentă disgeuzia, un gust neplăcut specific al substanței.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt prezentate pe baza clasificării în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență. Frecvența a fost definită după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$) frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare în funcție de aparate, sisteme, organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, angioedem (edem al feței sau limbii și erupții cutanate), bronhospasm	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, disgeuzie (gust neplăcut), miros neplăcut			Amețeli, somnolență (somnolență, stare somnolentă)	
Tulburări oculare*					Glaucom, presiune intraoculară crescută, cataractă	Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis		Disconfort nazal (inclusiv iritație nazală, înțepături, mâncărime), strănut, uscăciune nazală, tuse, uscăciune a gâtului, iritație a gâtului		Perforație septală nazală**, eroziune a mucoaselor	Ulcerații nazale
Tulburări gastrointestinale				Xerostomie	Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie	
Tulburări generale și la					Oboseală (oboseală, epuizare),	

nivelul locului de administrare					slăbiciune (vezi punctul 4.7)	
--	--	--	--	--	-------------------------------	--

* Un număr foarte mic de raportări spontane au fost identificate după tratamentul prelungit cu propionat de fluticazonă administrată intranasal.

** Perforația de sept nazal a fost raportată după utilizarea corticosteroizilor intranasali.

Pot apărea reacții adverse sistemice după administrarea nazală a unor corticosteroizi, în special atunci când sunt administrați în doze mari pentru o perioadă îndelungată (vezi pct. 4.4).

Retardul de creștere a fost raportat la copii care au primit tratament cu corticosteroizi administrați nazal. Retardul de creștere poate fi de asemenea posibil și la adolescenți (vezi pct. 4.4).

În cazuri rare a fost observată osteoporoza, dacă glucocorticoizii au fost administrați nazal pentru o perioadă de timp îndelungată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Pentru calea de administrare nazală nu sunt anticipate reacții de supradozaj.

Nu există date disponibile de la pacienți cu privire la reacții de supradozaj acut sau cronic după administrarea nazală a propionatului de fluticazonă.

Administrarea nazală a 2 mg de propionat de fluticazonă (de 10 ori mai mult decât doza zilnică recomandată) de două ori pe zi timp de 7 zile, la voluntarii sănătoși, nu a avut niciun efect asupra funcției axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale (HHC).

Administrare de doze mai mari decât cele recomandate pentru o perioadă lungă de timp poate conduce temporar la supresia funcției corticosuprarenalei.

La acești pacienți tratamentul cu Flazonexar spray nazal trebuie continuat cu o doză suficientă pentru controlul simptomelor, funcția corticosuprarenalei se va recupera în câteva zile și poate fi verificată prin măsurarea cortizolului plasmatic.

În caz de supradozaj după ingestia orală accidentală, pe baza rezultatelor studiilor experimentale la animale, pot fi așteptate tulburări la nivelul sistemului nervos central (incluzând somnolență, confuzie, comă, tahicardie și hipotensiune arterială) produse de clorhidratul de azelastină.

Tratamentul acestor tulburări trebuie să fie simptomatic. Se recomandă lavajul gastric în funcție de cantitatea înghițită. Nu există un antidot cunoscut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupul farmacoterapic: Decongestionante și alte preparate nazale pentru uz topic, corticosteroizi/fluticazonă, combinații, codul ATC: R01AD58.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Flazonexar spray nazal conține clorhidrat de azelastină și propionat de fluticazonă, care au moduri de acțiune diferite și care au dovedit efecte sinergice în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de rinită alergică și rinoconjunctivită.

Propionatul de fluticazonă

Propionatul de fluticazonă este un glucocorticoid trifluorinat sintetic care posedă o mare afinitate pentru receptorul glucocorticoid și are o acțiune antiinflamatorie potentă, de exemplu, o potență de 3-5 ori mai mare decât cea a dexametazonei în testele de legare pe receptorul glucocorticosteroid uman clonat și în testele de expresie genică.

Clorhidratul de azelastină

Azelastina, un derivat de ftalazinonă, este clasificată ca un compus antialergic potent, antagonist-H1 selectiv, cu durată lungă de acțiune, cu proprietăți de stabilizare a mastocitelor și antiinflamatorii. Datele din studiile *in vivo* (preclinice) și *in vitro* arată ca azelastina inhibă sinteza sau eliberarea mediatorilor chimici cunoscuți a fi implicați în fazele precoce și tardive ale reacțiilor alergice, cum sunt leucotrienele, histamina, factorul de activare plachetară (FAP) și serotonina.

Ameliorarea simptomelor alergice nazale este observată în decurs de 15 minute după administrare.

Spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă

În 4 studii clinice realizate la adulți și adolescenți cu rinită alergică, administrarea unei doze de spray nazal Clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă în fiecare nară, de două ori pe zi, a îmbunătățit semnificativ simptomele nazale (cuprinzând rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală) comparativ cu placebo, clorhidratul de azelastină administrat în monoterapie și propionatul de fluticazonă administrat în monoterapie. A îmbunătățit semnificativ simptomele oculare (cuprinzând mâncărime, lăcrimare/umectare și înroșirea ochilor) și calitatea vieții pacienților legată de boală (Chestionarul privind Calitatea Vieții a Pacienților cu rinoconjunctivită – CCPR/ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) în toate cele 4 studii.

În comparație cu propionatul de fluticazonă sub forma unui medicament de spray nazal comercializat, a fost obținută o îmbunătățire substanțială și semnificativ mai rapidă (3 zile și mai mult) a simptomelor prin administrarea de spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă (50% reducere a severității simptomelor nazale). Efectul superior al spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă comparativ cu propionatul de fluticazonă spray nazal a fost menținut de-a lungul unui studiu cu durată de 1 an la pacienți cu rinită alergică persistentă cronică și rinită vasomotorie/non-alergică.

Într-un studiu efectuat într-o cameră de expunere la polen de ambrozie, a fost observată prima ameliorare statistic semnificativă a simptomelor nazale la 5 minute după administrarea sprayului nazal Clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă (comparativ cu placebo). La 15 minute după administrarea Clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă, 60% dintre pacienți au raportat o reducere relevantă clinic a scorurilor de simptome de cel puțin 30%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea nazală a două pufuri (doze) de spray nazal în fiecare nară (548 micrograme de clorhidrat de azelastină și 200 micrograme de propionat de fluticazonă), media ($\pm$ deviația standard) a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) a fost de $194,5 \pm 74,4$ pg/ml pentru azelastină și $10,3 \pm 3,9$ pg/ml pentru propionat de fluticazonă și media expunerii totale (ASC) a fost de 4217 ± 2618 pg/ml*oră pentru azelastină și $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*oră pentru propionat de fluticazonă. Valoarea mediană a timpului necesar

pentru atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) după administrarea unei doze unice a fost de 0,5 ore pentru azelastină și de 1 oră pentru propionat de fluticazonă.

Expunerea sistemică la propionat de fluticazonă a fost crescută în cazul administrării de Flazonexar spray nazal cu aproximativ 50 % comparativ cu administrarea unui medicament sub formă de spray nazal cu propionat de fluticazonă. Clorhidratul de azelastină/propionatul de fluticazonă a fost echivalent cu un medicament sub formă de spray nazal cu azelastină în ceea ce privește expunerea sistemică la azelastină. Nu a existat nicio dovadă de interacțiuni farmacocinetice între clorhidratul de azelastină și propionatul de fluticazonă.

Distribuție

Propionatul de fluticazonă are un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 318 litri). Legarea de proteinele plasmatice este de 91%.

Volumul de distribuție al azelastinei se arată a avea distribuție maximă predominant în țesutul periferic. Nivelul de legare al proteinelor este de 80-90%. În plus, ambele medicamente au indici terapeutici largi. De aceea, reacțiile de deplasare a medicamentelor sunt puțin probabile.

Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este eliminat rapid din circulația sistemică, în principal, prin metabolizare hepatică la un metabolit al acidului carboxilic inactiv, de către enzima CYP3A4 a citocromului P450. Propionatul de fluticazonă înghițit este de asemenea subiect al metabolismului de prim pasaj extins. Azelastina este metabolizată la *N*-desmetilazelastină prin izoenzime CYP variate, în principal, CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19.

Eliminare

Rata de eliminare a propionatului de fluticazonă administrat intravenos este lineară într-un interval de dozare de 250—1000 micrograme și se caracterizează prin clearance plasmatic crescut ($Cl=1,1$ l/min). Concentrațiile plasmatice maxime sunt reduse cu aproximativ 98% în decurs de 3-4 ore și doar concentrațiile plasmatice mici au fost asociate cu un timp de înjumătățire terminal de 7,8 ore. Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este neglijabil ($<0,2\%$) și mai puțin de 5% sub forma metabolitului acid carboxilic. Calea majoră de eliminare este excreția propionatului de fluticazonă și a metaboliților săi în bilă.

Timpii de înjumătățire plasmatică după o singură doză de azelastină sunt de aproximativ 20-25 ore pentru azelastină și de aproximativ 45 ore pentru metabolitul activ terapeutic *N*-desmetilazelastină. Excreția se produce, în principal, prin fecale. Excreția susținută de cantități mici ale dozei în fecale sugerează că poate avea loc o anumită circulație enterohepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Propionatul de fluticazonă

Rezultatele studiilor de toxicologie generală au fost similare cu cele observate la administrarea altor glucorticoizi și sunt asociate cu o activitate farmacologică exagerată. Probabil că aceste rezultate nu sunt relevante la om unde dozele nazale recomandate duc la expunere sistemică minimă. Nu au fost observate efecte genotoxice ale propionatului de fluticazonă în testele genotoxice convenționale. Mai mult, nu au existat creșteri legate de tratament ale incidenței tumorilor, în studii de inhalare, cu durata de doi ani, la șobolan și șoarece.

În studiile la animale, glucorticoizii s-au dovedit a induce malformații, inclusiv palatoschizis și retard de creștere intrauterină. Din nou, acest lucru nu este probabil să fie relevant pentru dozele nazale recomandate, care determină o expunere sistemică minimă (vezi pct. 5.2).

Clorhidratul de azelastină

Clorhidratul de azelastină nu a afișat niciun potențial de sensibilizare la cobai. Azelastina nu a demonstrat vreun potențial genotoxic într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*, nici vreun potențial

carcinogen la șobolan și șoarece. La șobolanii masculi și femele, azelastina la doze orale mai mari de 3 mg/kg și zi a determinat o scădere dependentă de doză a indicelui de fertilitate; nicio modificare legată de substanță nu s-a găsit în organele de reproducere de masculi sau femele în timpul studiilor de toxicitate cronică, cu toate acestea, efecte embriotoxice și teratogene la șobolan, șoarece și iepure au apărut numai la doze materne toxice (de exemplu, malformații ale scheletului au fost observate la șobolan și șoarece la doze de 68,6 mg/kg și zi).

Spray nazal clorhidrat de azelastină/propionat de fluticazonă

Studii de toxicitate cu doze repetate nazale, la șobolan, pentru o perioadă de până la 90 de zile și la câine pentru 14 zile nu au evidențiat efecte adverse noi în comparație cu componentele individuale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Glicerol
Celuloză microcristalină cu carmeloză sodică
Polisorbat 80
Clorură de benzalconiu
Alcool feniletlic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Perioada de valabilitate în timpul utilizării (după prima utilizare): 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I de culoare brună, de capacitate 25 ml, prevăzut cu o pompă de pulverizare, un aplicator nazal din polipropilenă cu capac protector, conținând 23 g suspensie (cel puțin 120 de acționări).

Mărimea ambalajului: Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sigillata Limited
Inniscarra Main Street
Rathcoole, Co. Dublin, D24 E029
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16297/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025