POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nezallix 137 mikrogramov/50 mikrogramov na vpih pršilo za nos, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram suspenzije vsebuje 1000 mikrogramov azelastinijevega klorida (kar ustreza 913 mikrogramom azelastina) in 365 mikrogramov flutikazonpropionata (kar ustreza 262,8 mikrogramom flutikazona).

En vpih (0,14 g) vsebuje 137 mikrogramov azelastinijevega klorida (kar ustreza 125 mikrogramom azelastina) in 50 mikrogramov flutikazonpropionata (kar ustreza 36 mikrogramom flutikazona).

Pomožna snov z znanim učinkom:
En vpih (0,14 g) vsebuje 0,014 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, suspenzija

bela, homogena suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lajšanje simptomov zmernega do hudega sezonskega in celoletnega alergijskega rinitisa pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih več kot 12 let, kadar samostojno zdravljenje z nosnimi antihistaminiki ali glukokortikoidi ni zadostno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Popolna terapevtska korist je dosežena le pri redni uporabi.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi.

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več)
En vpih v vsako nosnico dvakrat na dan (zjutraj in zvečer).

Otroci (stari manj kot 12 let)
Zdravilo Nezallix ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, saj varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili dokazani.

Starejši
Prilagajanje odmerka pri tej populaciji ni potrebno.

Okvara ledvic in jeter

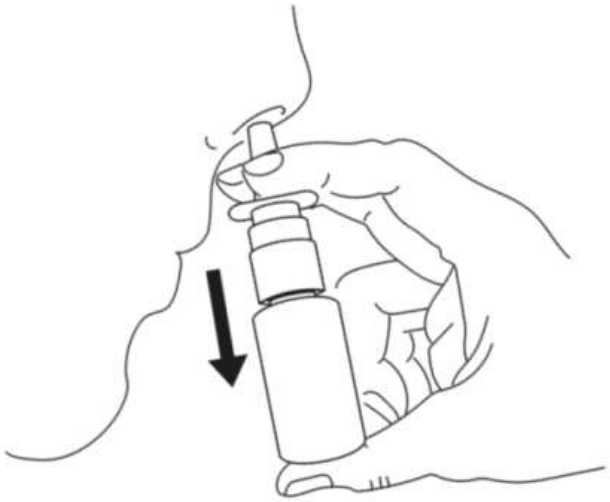
Podatkov pri bolnikih z okvaro ledvic in okvaro jeter ni.
Trajanje zdravljenja
Zdravilo Nezallix je primerno za dolgotrajno zdravljenje.
Zdravljenje mora biti omejeno na obdobje izpostavljenosti alergenu.

Način uporabe

Zdravilo Nezallix je samo za nazalno uporabo.

Navodila za uporabo
Priprava pršila za nos:
Pred uporabo je treba steklenico rahlo stresati približno 5 sekund z obračanjem navzgor in navzdol, nato pa sneti zaščitni pokrovček. Pred prvo uporabo zdravila Nezallix je treba pršilnik aktivirati tako, da 6-krat pritisnete na sprožilec. Če pršila niste uporabljali več kot 7 dni, ga je treba ponovno aktivirati tako, da enkrat pritisnite na sprožilec.

Uporaba pršila za nos:
Useknite se, da očistite nos. Nato enkrat vpihnite suspenzijo v vsako nosnico, pri čemer naj bo glava nagnjena navzdol (glejte sliko). Po vsaki uporabi je treba konico pršilnika očistiti in jo pokriti z zaščitnim pokrovčkom.



4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo v obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o klinično pomembnih interakcijah zdravila. Pri bolnikih, ki so prejemali flutikazonpropionat in ritonavir, so poročali o sistemskih kortikosteroidnih učinkih, vključno s Cushingovim sindromom in zavrtjem nadledvičnih žlez. Zato se je treba sočasni uporabi flutikazonpropionata in ritonavirja izogibati, razen če so potencialne koristi za bolnika večje od tveganja za neželene sistemske kortikosteroidne učinke (glejte poglavje 4.5).

Sistemski učinki nazalnih kortikosteroidov se lahko pojavijo zlasti ob visokih odmerkih, uporabljenih daljše obdobje. Verjetnost za pojav teh učinkov je precej manjša kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov in se lahko razlikuje glede na posameznega bolnika in vrsto uporabljenega kortikosteroidnega pripravka. Potencialni sistemski učinki lahko vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakto, glavkom in, redkeje, vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s

psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih).

Zaradi obsežne presnove prvega prehoda zdravila Nezallix je sistemska izpostavljenost intranazalnemu flutikazonpropionatu pri bolnikih s hudo boleznijo jeter najverjetneje povečana. To ima lahko za posledico večjo pogostnost sistemskih neželenih učinkov. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

Zdravljenje z odmerki nazalnih kortikosteroidov, višjimi od priporočenih, lahko povzroči klinično pomembno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. Če je znano, da je bolnik uporabljal odmerke, višje od priporočenih, je treba v obdobju stresa ali načrtovanega kirurškega posega razmisliti o dodatni uporabi sistemskih kortikosteroidov.

Na splošno mora biti odmerek intranazalnih formulacij flutikazona zmanjšan na najnižji odmerek, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov rinitisa. Odmerkov, višjih od priporočenih (glejte poglavje 4.2), za pršilo za nos z azelastinijevim kloridom/flutikazonpropionatom niso preskušali. Če se bolnik sočasno zdravi še s katerim koli drugim kortikosteroidom, je, kot pri vseh nazalnih kortikosteroidih, treba upoštevati skupno sistemsko izpostavljenost kortikosteroidom.

Pri otrocih, ki so se zdravili s priporočenimi odmerki nekaterih nazalnih kortikosteroidov, so poročali o zaostanku v rasti. Ker se rast nadaljuje tudi pri mladostnikih, je priporočeno opravljati redne meritve telesne višine tudi pri mladostnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z nazalnimi kortikosteroidi. Če se rast upočasni, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in odmerek nazalnega kortikosteroida po možnosti zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost simptomov.

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR – central serous chorioretinopathy), o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Pozorno spremljanje je potrebno pri bolnikih s spremembo vida ali anamnezo zvišanega očesnega tlaka, glavkoma in/ali katarakte.

Pri prehodu z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi na zdravljenje z zdravilom Nezallix je v primeru kakršnega koli suma na moteno delovanje nadledvičnih žlez potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki imajo tuberkulozo, kakršno koli nezdravljeno okužbo ali ki so pred kratkim imeli kirurški poseg ali poškodbo nosu ali ust, je treba pretehtati možne prednosti zdravljenja z zdravilom Nezallix glede na možna tveganja.

Okužbe nosnih poti je treba vedno zdraviti s protibakterijskimi ali protiglivičnimi zdravili, ki pa ne predstavljajo posebne kontraindikacije za zdravljenje z zdravilom Nezallix.

To zdravilo vsebuje 0.014 mg benzalkonijevega klorida v vsakem vpihu, kar ustreza 0.1 mg/g. Dolgotrajna uporaba lahko povzroči edem nosne sluznice.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Flutikazonpropionat

Po inhalacijski uporabi je koncentracija flutikazonpropionata v plazmi v normalnih okoliščinah nizka zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistemskega očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije zdravil zaradi flutikazonpropionata zato niso verjetne.

Študija medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih je pokazala, da lahko ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) znatno zviša koncentracije flutikazonpropionata v plazmi, kar povzroči izrazito znižanje kortizola v serumu. V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so prejemali nazalni ali inhalacijski flutikazonpropionat in ritonavir, poročali o klinično pomembnih interakcijah zdravila, ki so povzročile sistemske kortikosteroidne učinke. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A4, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Študije so pokazale, da drugi zaviralci citokroma P450 3A4 povzročijo zanemarljivo (eritromicin) in manjše (ketokonazol) povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu brez opaznega zmanjšanja koncentracij serumskega kortizola. Kljub temu je pri sočasni uporabi močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazola) potrebna previdnost, saj obstaja verjetnost za povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

Azelastinijev klorid
Specifične študije medsebojnega delovanja z azelastinijevim kloridom v obliki pršila za nos niso bile izvedene. Izvedene so bile študije medsebojnega delovanja pri visokih peroralnih odmerkih, vendar pa te nimajo pomena za pršilo za nos z azelastinom, saj je pri uporabi priporočenih nazalnih odmerkov sistemska izpostavljenost precej manjša. Kljub temu je potrebna previdnost, kadar dajemo azelastinijev klorid bolnikom, ki sočasno jemljejo pomirjevala ali zdravila za osrednje živčevje, saj se lahko pomirjevalni učinek okrepi. Ta učinek lahko okrepi tudi alkohol (glejte poglavje 4.7).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost
Podatki o plodnosti so omejeni (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost
Podatkov o uporabi azelastinijevega klorida in flutikazonpropionata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Zato se lahko zdravilo Nezallix med nosečnostjo uporablja le, če koristi za mater prevladajo nad možnim tveganjem za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Ni znano, ali se azelastinijev klorid/presnovki ali flutikazonpropionat/presnovki po nazalni uporabi izločajo v materino mleko. Zdravilo Nezallix se lahko med dojenjem uporablja le, če koristi za mater prevladajo nad možnim tveganjem za novorojenca/otroka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nezallix ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V posameznih primerih se lahko ob uporabi zdravila Nezallix pojavijo utrujenost, slabotnost, izčrpanost, omotica ali šibkost. V teh primerih je lahko sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji poslabšana. Alkohol lahko okrepi te učinke.

4.8 Neželeni učinki

Pogosto se lahko po uporabi pojavi disgevzija, specifičen neprijeten okus učinkovine v ustih (pogosto zaradi nepravilnega načina uporabe, in sicer pretiranega nagiba glave nazaj med uporabo).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostost je opredeljena kot:
zelo pogosti (≥ 1/10)
pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)

občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
zelo redki (< 1/10 000)
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost **Organski sistem**	**zelo pogosti**	**pogosti**	**občasni**	**redki**	**zelo redki**	**neznana**
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedem (edem obraza ali jezika in kožni izpuščaj), bronhospazem	
Bolezni živčevja		glavobol, disgevzija (neprijeten okus), neprijeten vonj			omotičnost, somnolenca (dremavost, zaspanost)	
Očesne bolezni*					glavkom, povečan intraokularni tlak, katarakta	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa		neprijeten občutek v nosu (vključno z draženjem, zbadajočim občutkom, srbenjem), kihanje, suhost nosne sluznice, kašelj, suhost sluznice žrela, draženje v žrelu		perforacija nosnega pretina**, razjede sluznic	razjede nosne sluznice
Bolezni prebavil				suha usta	navzea	
Bolezni kože in podkožja					izpuščaj, pruritus, urtikarija	

Pogostnost Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					utrujenost (slabotnost, izčrpanost), šibkost (glejte poglavje 4.7)	

* Po podaljšanem zdravljenju z nazalnim flutikazonpropionatom so zabeležili zelo majhno število spontanih poročil o neželenih učinkih.
** Po uporabi nazalnih kortikosteroidov so poročali o perforaciji nosnega pretina.

Pojavijo se lahko sistemski učinki nekaterih nazalnih kortokosteroidov, zlasti pri uporabi visokih odmerkov daljši čas (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih, ki so prejemali nazalne kortikosteroide, so poročali o zaostanku v rasti. Do zaostanka v rasti lahko pride tudi pri mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih so poročali o osteoporozi, kadar so bili nazalni glukokortikoidi uporabljani dlje časa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Reakcij, povezanih z intranazalno uporabo prevelikega odmerjanja, ni pričakovati.

Podatkov o učinkih akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja nazalnega flutikazonpropionata ni.

Intranazalna uporaba 2 miligramov flutikazonpropionata (10-krat več od priporočenega dnevnega odmerka) sedem dni dvakrat na dan pri zdravih prostovoljcih ni imela učinka na funkcijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvični žlezi (HPA – hypothalamo-pituitary-adrenal).

Dolgotrajna uporaba odmerkov, višjih od priporočenih, lahko povzroči začasno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez.
Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Nezallix nadaljevati v odmerku, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost simptomov; delovanje nadledvičnih žlez se popravi v nekaj dneh in ga je mogoče potrditi z meritvami kortizola v plazmi.

V primeru prevelikega odmerjanja po nenamernem zaužitju lahko, glede na rezultate študij na živalih, pričakujemo motnje v delovanju osrednjega živčevja (vključno z dremavostjo, zmedenostjo, komo, tahikardijo in hipotenzijo), ki jih povzroči azelastinijev klorid.

Zdravljenje teh motenj mora biti simptomatsko. Glede na zaužito količino se priporoča izpiranje želodca. Znanega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice, kortikosteroidi/flutikazon, kombinacije, oznaka ATC: R01AD58.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki
Zdravilo Nezallix vsebuje azelastinijev hidroklorid in flutikazonpropionat, ki imata različna načina delovanja in delujeta sinergistično v smislu izboljšanja simptomov alergijskega rinitisa in rinokonjunktivitisa.

Flutikazonpropionat
Flutikazonpropionat je sintetični trifluorirani kortikosteroid z zelo veliko afiniteto za glukokortikoidne receptorje in močnim protivnetnim delovanjem, npr. 3-5-krat močnejšim kot je delovanje deksametazona v testih vezave na klonirane humane glukokortikoidne receptorje in testih genske ekspresije.

Azelastinijev klorid
Azelastin, derivat ftalazinona, je močna dolgodelujoča protialergijska spojina, selektivni antagonist receptorjev H_1 in stabilizator mastocitov s protivnetnim delovanjem. Podatki iz študij v pogojih *in vivo* (predkliničnih) ter *in vitro* kažejo, da azelastin zavira sintezo ali sproščanje kemičnih mediatorjev, za katere je znano, da sodelujejo v zgodnjih in poznih fazah alergijskih reakcij, npr. levkotrieni, histamin, trombocite aktivirajoči faktor (PAF – platelet-activating factor) in serotonin.
Zmanjšanje nosnih alergijskih simptomov je opaziti v 15 minutah po uporabi.

Pršilo za nos z azelastinom/flutikazonom
V 4 kliničnih študijah uporabe zdravila z azelastinom in flutikazonom pri odraslih in mladostnikih z alergijskim rinitisom je en vpih pršila za nos z azelastinom/flutikazonom v vsako nosnico dvakrat na dan pomembno izboljšal nosne simptome (ki so zajemali rinorejo, kongestijo nosne sluznice, kihanje in srbenje v nosu) v primerjavi s placebom ter z azelastinijevim kloridom in flutikazonpropionatom, uporabljenima samostojno. Pomembno so se izboljšali okularni simptomi (ki so zajemali srbenje, povečano solzenje in pordelost oči) in z boleznijo povezana kakovost življenja bolnika (vprašalnik RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) v vseh 4 študijah.

V primerjavi s pršilom za nos s flutikazonpropionatom, ki je na voljo na trgu, je pršilo za nos z azelastinom/flutikazonom doseglo izboljšanje simptomov (50 % zmanjšanje izrazitosti nosnih simptomov) znatno prej (3 dni in več). Boljši učinek kombinacije v primerjavi s flutikazonpropionatom v obliki pršila za nos se je ohranil ves čas trajanja enoletne študije na bolnikih s kroničnim persistentnim alergijskim rinitisom in nealergijskim/vazomotornim rinitisom.

V študiji v komori pri izpostavljenosti alergenu peloda ambrozije so opazili prvo statistično pomembno izboljšanje nosnih simptomov v 5 minutah po uporabi zdravila v obliki pršila za nos z azelastinom/flutikazonom (v primerjavi s placebom). 15 minut po uporabi azelastina/flutikazona je 60 % bolnikov poročalo o klinično pomembnem zmanjšanju točk simptomov za vsaj 30 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po nosni uporabi dveh vpihov na nosnico (548 µg azelastinijevega klorida in 200 µg flutikazonpropionata) pršila za nos z azelastinom/flutikazonom, je bila srednja vrednost (± standardni odklon) največje koncentracije v plazmi (C_{max}) 194,5 ± 74,4 pg/ml za azelastin ter 10,3 ± 3,9 pg/ml za flutikazonpropionat, srednja vrednost skupne izpostavljenosti (AUC) pa 4217 ± 2618 pg/ml*h za azelastin ter 97,7 ± 43,1 pg/ml*h za flutikazon. Mediana časa do največje izpostavljenosti (t_{max}) po enkratnem odmerku je bila za azelastin 0,5 h, za flutikazon pa 1,0 h.

Sistemska izpostavljenost flutikazonu je bila pri pršilu za nos z azelastinom/flutikazonom ~50 % večja kot pri pršilu za nos s flutikazonpropionatom, ki je na voljo na trgu. Glede na sistemsko izpostavljenost azelastinu je bilo pršilo za nos z azelastinom/flutikazonom enakovredno na trgu prisotnemu pršilu za nos z azelastinom. Farmakokinetične interakcije med azelastinijevim kloridom in flutikazonpropionatom niso bile dokazane.

Porazdelitev
Flutikazonpropionat ima obsežen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 318 litrov). Vezava na beljakovine v plazmi je 91 %.
Azelastin ima velik volumen porazdelitve, kar kaže na porazdelitev predvsem v perifernem tkivu. Raven vezave na beljakovine je 80-90 %. Poleg tega imata obe učinkovini široko terapevtsko okno, zaradi česar so medsebojna delovanja zaradi izpodrivanja malo verjetna.

Biotransformacija
Flutikazonpropionat se hitro očisti iz sistemskega obtoka, predvsem s presnovo v jetrih v neaktiven presnovek karboksilne kisline z encimom CYP3A4 citokroma P450. Zaužiti flutikazonpropionat je podvržen tudi obsežnemu metabolizmu prvega prehoda. Azelastin se presnovi v N-desmetilazelastin preko različnih izoencimov CYP, zlasti CYP3A4, CYP2D6 in CYP2C19.

Izločanje
Hitrost izločanja intravensko uporabljenega flutikazonpropionata je linearna v razponu odmerkov 250-1000 mikrogramov, z visokim plazemskim očistkom (CL=1,1 l/min). Najvišje koncentracije v plazmi se zmanjšajo za približno 98 % v 3-4 urah in le nizke plazemske koncentracije so bile povezane s končnim razpolovnim časom 7,8 h. Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv (< 0,2 %) in znaša manj kot 5 % v obliki presnovka karboksilne kisline. Glavna pot odstranjevanja je izločanje flutikazonpropionata in njegovih presnovkov v žolč.
Razpolovni čas odstranjevanja iz plazme po enkratnem odmerku azelastina je približno 20-25 h za azelastin in približno 45 h za terapevtsko aktivni presnovek N-desmetilazelastin. Izloča se v glavnem z blatom. Vztrajno izločanje majhnih količin odmerka v blato nakazuje, da je do neke mere vključen enterohepatični obtok.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Flutikazonpropionat
Ugotovitve študij splošne toksičnosti so podobne ugotovitvam pri študijah z drugimi glukokortikoidi in se nanašajo na poudarjeno farmakološko delovanje. Malo je verjetno, da bi bile te ugotovitve pomembne za uporabo priporočenih nazalnih odmerkov pri človeku, pri katerih je dosežena minimalna sistemska izpostavljenost. Pri običajnih preskušanjih genotoksičnosti genotoksičnega delovanja flutikazonpropionata niso ugotovili. Pri podganah in miših pri dveletnih študijah z uporabo v obliki inhalacij niso poročali o z zdravljenjem povezanem povečanju pojavnosti tumorjev.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije, vključno z razcepljenim nebom in zaostajanjem razvoja v maternici. Vendar kot kaže ti izsledki niso pomembni za človeka pri uporabi priporočenih nazalnih odmerkov, ki povzročijo minimalno sistemsko izpostavljenost (glejte poglavje 5.2).

Azelastinijev klorid
Pri morskih prašičkih azelastinijev klorid ni imel senzibilizacijskega učinka. V seriji standardnih analiz *in vitro* ter *in vivo* na podganah in miših azelastin ni imel genotoksičnega ali karcinogenega potenciala. Pri podganjih samcih in samicah je azelastin pri peroralnih odmerkih, ki so presegali 3 mg/kg/dan, povzročil od odmerka odvisno zmanjšanje indeksa plodnosti; na reproduktivnih organih samcev in samic v študijah kronične toksičnosti niso ugotovili z zdravljenjem povezanih sprememb, opazili pa so embriotoksične in teratogene učinke pri podganah, miših in kuncih, ki so se pojavili samo pri odmerkih, toksičnih za samico (npr. malformacije okostja so opazili pri podganah in miših pri odmerkih 68,6 mg/kg/dan).

Pršilo za nos z azelastinom/flutikazonom
Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pršila za nos z azelastinom/flutikazonom, ki so bile izvedene na podganah (90 dni) ter psih (14 dni), v primerjavi s posameznima sestavinama zdravila niso pokazale novih neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
glicerol
celuloza, mikrokristalna (E460)
natrijev karmelozat (E466)
polisorbat 80 (E433)
benzalkonijev klorid
feniletil alkohol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti v času uporabe (po prvem odprtju): 1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica rumenkasto rjave barve, tipa 1, opremljena s pršilnikom, nosnim polipropilenskim aplikatorjem (vpihovalnik) ter zaščitnim pokrovčkom, ki vsebuje 23 g (vsaj 120 vpihov) suspenzije.

Velikosti pakiranj:
Ena 25 ml steklenica s 23 g suspenzije (vsaj 120 vpihov).

Skupno pakiranje s 3 steklenicami s 23 g suspenzije (vsaj 120 vpihov) v vsaki steklenici.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo nežno pretresite.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03190/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.3.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 9. 2026