

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lutonaze

137 mikrogramov + 50 mikrogramov v jednom vstreknutí  
nosový suspenzný sprej

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram suspenzie obsahuje 1 000 mikrogramov azelastínium-chloridu a 365 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Jedno vstreknutie (0,14 g) poskytuje 137 mikrogramov azelastínium-chloridu, čo zodpovedá 125 mikrogramom azelastínu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedno vstreknutie (0,14 g) poskytuje 0,014 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Nosový suspenzný sprej.

Biela až šedobiela homogénna suspenzia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zmiernenie symptómov stredne ťažkej až ťažkej sezónnej a celoročnej alergickej rinitídy, ak sa monoterapia intranazálnym antihistaminikom alebo glukokortikoidom nepovažuje za dostatočnú.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na dosiahnutie úplného terapeutického prínosu je nevyhnutné pravidelné používanie.

Má sa predísť kontaktu s očami.

*Dospelí a dospelávajúci (12 rokov a starší)*

Jedno vstreknutie do každej nosovej dierky dvakrát denne (ráno a večer).

*Deti mladšie ako 12 rokov*

Lutonaze sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine stanovená.

*Starší*

V tejto populácii nie je potrebná žiadna úprava dávky.

*Porucha funkcie obličiek a pečene*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

##### Dĺžka liečby

Lutonaze je vhodný na dlhodobé používanie.  
Dĺžka liečby má zodpovedať obdobiu expozície alergénom.

#### Spôsob podávania

Lutonaze je určený len na nazálne použitie.

#### Pokyny na použitie

##### *Príprava spreja:*

Pred použitím sa má fľaštičkou približne 5 sekúnd jemne triasť jej nakláňaním smerom nahor a nadol a potom sa má odstrániť ochranný kryt. Pred prvým použitím sa musí Lutonaze pripraviť na používanie tak, že sa pumpička 6-krát stlačí a uvoľní. Ak sa Lutonaze nepoužíval dlhšie ako 7 dní, musí sa opätovne pripraviť na používanie tak, že sa pumpička raz stlačí a uvoľní.

##### *Používanie spreja:*

Pred použitím sa má fľaštičkou približne 5 sekúnd jemne triasť jej nakláňaním smerom nahor a nadol a potom sa má odstrániť ochranný kryt.  
Po vyfúkaní nosa sa má suspenzia jedenkrát vstreknúť do každej nosovej dierky, pričom má byť hlava predklonená (pozri obrázok). Po použití sa má hrot spreja utrieť a má sa opätovne nasadiť ochranný kryt.



### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Počas používania lieku po jeho uvedení na trh sa objavili hlásenia klinicky významných liekových interakcií u pacientov, ktorí dostávali flutikazón-propionát a ritonavir, čo malo za následok vznik systémových účinkov kortikosteroidov zahŕňajúcich Cushingov syndróm a potlačenie funkcie nadobličiek. Súbežnému používaniu flutikazón-propionátu a ritonaviru sa má preto predísť, pokiaľ možný prínos pre pacienta nepreváži riziko vzniku systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Môžu sa objaviť systémové účinky nazálnych kortikosteroidov, najmä ak sa predpisujú vo vysokých dávkach počas dlhého obdobia. Tieto účinky sa objavujú s menšou pravdepodobnosťou ako pri perorálnych kortikosteroidoch a u jednotlivých pacientov a medzi rôznymi liekmi s obsahom kortikosteroidov sa môžu líšiť. Možné systémové účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, potlačenie funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospelých, kataraktu, glaukóm a zriedkavejšie rad fyziologických alebo behaviorálnych účinkov zahŕňajúcich psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (najmä u detí).

Lutonaze podlieha rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou, u pacientov s ťažkým ochorením pečene preto existuje pravdepodobnosť zvýšenej systémovej expozície intranazálneho flutikazón-propionátu. Môže to viesť k vyššej frekvencii výskytu systémových nežiaducich udalostí. Pri liečbe týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

Liečba vyššími dávkami ako sú odporúčané dávky nazálnych kortikosteroidov môže viesť ku klinicky významnému potlačeniu funkcie nadobličiek. Ak existuje dôvod na použitie vyšších ako odporúčaných dávok má sa zvážiť prídanie systémového kortikosteroidu počas obdobia stresu alebo počas elektívneho chirurgického výkonu.

Dávka flutikazónu v liekových formách na intranazálne použitie sa má vo všeobecnosti znížiť na čo najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola symptómov rinitídy. Dávky vyššie ako je odporúčaná dávka (pozri časť 4.2) sa pri lieku Lutonaze neskúmali. Tak ako pri všetkých intranazálnych kortikosteroidoch, pri súbežnom predpisovaní iných foriem liečby kortikosteroidmi sa má sa vždy zvážiť celková systémová záťaž kortikosteroidmi.

U detí, ktoré používajú nazálne kortikosteroidy v schválených dávkach, sa hlásilo spomalenie rastu. U detí a aj u dospelých, ktorí dlhodobo používajú liečbu nazálnymi kortikosteroidmi, sa odporúča pravidelné sledovanie rastu. Ak sa rast spomalí, liečba sa má prehodnotiť s cieľom zníženia dávky nazálneho kortikosteroidu, podľa možnosti na čo najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola symptómov.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

U pacientov so zmenami zraku alebo s anamnézou zvýšeného vnútroočného tlaku, glaukómu a/alebo katarakty sa odporúča pozorné sledovanie.

Ak existuje akýkoľvek dôvod podozrenia na poruchu funkcie nadobličiek, pri prestavovaní liečby zo systémovej liečby steroidmi na Lutonaze sa má postupovať s opatrnosťou.

U pacientov, ktorí majú tuberkulózu, akýkoľvek typ neliečenej infekcie alebo v nedávnej minulosti podstúpili chirurgický výkon alebo si poranili nos či ústa majú možné prínosy liečby Lutonaze prevažovať nad možným rizikami.

Infekcie nosových ciest sa majú vyliečiť antibakteriálnou alebo antimykotickou liečbou, no nepredstavujú osobitnú kontraindikáciu liečby Lutonaze.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Lutonaze obsahuje benzalkónium-chlorid. Dlhodobé používanie môže spôsobiť edém nazálnej sliznice.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Flutikazón-propionát*

Za normálnych okolností sa po podaní dávok intranazálneho flutikazón-propionátu dosahujú nízke plazmatické koncentrácie, z dôvodu rozsiahleho metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokého systémového klírensu sprostredkovaného prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 v črevách a v pečeni. Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-propionátom sú preto nepravdepodobné.

Štúdiá liekovej interakcie u zdravých jedincov preukázala, že ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) môže vo veľkej miere zvýšiť plazmatické koncentrácie flutikazón-propionátu, čo má za následok výrazné zníženie sérových koncentrácií kortizolu. Počas používania lieku po jeho uvedení na trh sa objavili hlásenia klinicky významných liekových interakcií u pacientov, ktorí dostávali intranazálny alebo inhalačný flutikazón-propionát a ritonavir, čo viedlo ku vzniku systémových účinkov kortikosteroidov. Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A4 vrátane

liekov obsahujúcich kobicistát tiež zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Štúdie preukázali, že iné inhibítory cytochrómu P450 3A4 spôsobujú zanedbateľné (erytromycín) a malé (ketokonazol) zvýšenie systémovej expozície flutikazón-propionátu, bez významných znížení sérových koncentrácií kortizolu. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov cytochrómu P450 3A4 (napr. ketokonazol) sa však odporúča opatrnosť, pretože existuje možnosť zvýšenia systémovej expozície flutikazón-propionátu.

#### *Azelastínium-chlorid*

Nevykonal sa žiadne osobitné interakčné štúdie s azelastínium-chloridom vo forme nosového spreja. Interakčné štúdie sa vykonali pri vysokých perorálnych dávkach. Pri nosovom spreji s obsahom azelastínu sa im však neprpisuje žiadna významnosť, pretože podávané odporúčané nazálne dávky vyvolávajú oveľa menšiu systémovú expozíciu. Pri podávaní azelastínium-chloridu u pacientov, ktorí súbežne užívajú sedatíva alebo lieky s účinkom na centrálny nervový systém, sa však má postupovať s opatrnosťou, pretože sedatívny účinok sa môže zosilniť. Tento účinok môže zosilniť aj alkohol (pozri časť 4.7).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o používaní azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu u gravidných žien. Lutonaze sa má preto používať počas gravidity len ak možný prínos preváži možné riziko pre plod (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa nazálne podaný azelastínium-chlorid a jeho metabolity alebo flutikazón-propionát a jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Lutonaze sa má počas dojčenia používať len ak možný prínos liečby preváži nad možným rizikom pre novorodencov/dojčatá (pozri časť 5.3).

#### Fertilita

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lutonaze má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V ojedinelých prípadoch sa môžu pri používaní Lutonaze objaviť únava, malátnosť, vyčerpanosť, závrat alebo slabosť, ktoré môžu byť spôsobené aj samotným ochorením. V týchto prípadoch môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje znížená. Tento účinok môže zosilniť alkohol.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Po podaní sa môže často objaviť dysgeúzia, nepríjemná chuť špecifická pre liečivá (často z dôvodu nesprávneho spôsobu podania, konkrétne pri prílišnom zaklonení hlavy počas podania).

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

<b>Frekvencia</b>	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<b>Trieda orgánových systémov</b>						
<i>Poruchy imunitného systému</i>					precitlivenosť vrátane anafylaktických reakcií, angioedém (edém tváre alebo jazyka a kožná vyrážka), bronchospazmus	
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy, dysgeúzia (neprijemná chuť), neprijemný zápach			závrat, somnolencia (ospalivosť, spavosť)	
<i>Poruchy oka*</i>					glaukóm, zvýšený vnútroočný tlak, katarakta	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	epistaxa		neprijemný pocit v nose (zahŕňajúci podráždenie nosa, štipanie, svrbenie), kýchanie, sucho v nose, kašeľ, sucho v hrdle, podráždenie hrdla		perforácia nosovej priehradky**, erózia sliznice	nazálne ulcerácie
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				sucho v ústach	nevoľnosť	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					vyrážka, svrbenie, urtikária	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>					únava (malátnosť, vyčerpanosť), slabosť (pozri časť 4.7)	

\* Po dlhodobej liečbe intranazálnym flutikazón-propionátom sa identifikoval veľmi malý počet spontánnych hlásení.

\*\* Po použití intranazálnych kortikosteroidov sa hlásila perforácia nosovej priehradky.

Môžu sa objaviť systémové účinky niektorých nazálnych kortikosteroidov, najmä ak sa podávajú vo vysokých dávkach počas dlhého obdobia (pozri časť 4.4).

Ak sa nazálne glukokortikoidy používali dlhodobo, v zriedkavých prípadoch sa pozorovala osteoporóza.

#### Pediatrická populácia

U detí, ktoré používajú nazálne kortikosteroidy, sa hlásilo spomalenie rastu. Spomalenie rastu sa môže objaviť aj u dospievajúcich (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Pri nazálnom spôsobe podania sa reakcie z predávkovania neočakávajú.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s akútnym alebo chronickým predávkovaním intranazálnym flutikazón-propionátom.

Intranazálne podanie 2 miligramov flutikazón-propionátu (10-násobok odporúčanej dennej dávky) dvakrát denne počas siedmich dní zdravým dobrovoľníkom nemalo žiadny účinok na funkciu osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA).

Podanie dávok vyšších, ako sú odporúčané dávky počas dlhého obdobia, môže viesť k dočasnému potlačeniu funkcie nadobličiek.

U týchto pacientov má liečba liekom Lutonaze pokračovať s dávkou, ktorá je dostatočná na kontrolu symptómov; funkcia nadobličiek sa upraví na pôvodnú počas niekoľkých dní a môže sa overiť pomocou stanovenia plazmatickej hladiny kortizolu.

V prípade predávkovania po náhodnom perorálnom užití sa na základe výsledkov experimentov na zvieratách majú očakávať poruchy centrálného nervového systému (zahŕňajúce ospalosť, zmätenosť, kómu, tachykardiu a hypotenziu) vyvolané azelastíniom-chloridom.

Liečba týchto porúch musí byť symptomatická. V závislosti od prehltnutého množstva sa odporúča výplach žalúdka. Antidotum nie je známe.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Dekongestíva a iné nosové liečivá na lokálne použitie, kortikosteroidy/flutikazón, kombinácie. ATC kód: R01AD58

#### Mechanizmus účinku

Lutonaze obsahuje azelastíniom-chlorid a flutikazón-propionát, ktoré majú odlišné spôsoby účinku a vykazujú synergické účinky v zmysle zlepšenia symptómov alergickej rinitídy a rinokonjunktivitídy.

#### *Flutikazón-propionát*

Flutikazón-propionát je syntetický trifluórovaný kortikosteroid, ktorý má veľmi vysokú afinitu ku glukokortikoidnému receptoru a má silný protizápalový účinok, napr. 3 – 5-násobne silnejší než

dexametazón pri testoch väzby na klonovaný ľudský glukokortikoidný receptor a pri testoch expresie génov.

#### *Azelastínium-chlorid*

Azelastín, derivát ftalazinónu, sa klasifikuje ako silná dlhodobá pôsobiaca látka s účinkom proti alergii a so selektívnym H<sub>1</sub>-antagonistickým účinkom, ktorá stabilizuje mastocyty a má protizápalové vlastnosti. Údaje z *in vivo* (predklinických) a *in vitro* štúdií dokazujú, že azelastín inhibuje syntézu alebo uvoľňovanie chemických mediátorov, napr. leukotriény, histamín, faktor aktivujúci trombocyty (PAF) a sérotonín, o ktorých je známe, že sa zapájajú do včasnej a neskoršej fázy alergických reakcií. Zmiernenie nazálnych symptómov alergie sa pozoruje do 15 minút po podaní.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 4 klinických štúdiách s dospelými a dospievajúcimi s alergickou rinitídou, jedno stretnutie kombinácie liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu do každej nosovej dierky dvakrát denne, výrazne zlepšilo nazálne symptómy (pozostávajúce z výtoku z nosa, nazálnej kongescie, kýchania a svrbenia v nose) v porovnaní s placebom, samotným azelastínium-chloridom alebo samotným flutikazón-propionátom. Vo všetkých 4 štúdiách kombinácia liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu významne zlepšila očné symptómy (pozostávajúce zo svrbenia, slzenia/zaslnenia a sčervenenia očí) a kvalitu života pacienta, ktorá súvisela s ochorením (dotazník kvality života Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ).

V porovnaní s nosovým sprejom obsahujúcim flutikazón-propionát, ktorý je dostupný na trhu, sa pri kombinácii liečiv azelastínium-chlorid a flutikazón-propionátu dosiahlo významné zlepšenie symptómov (50 % zníženie závažnosti nazálnych symptómov) podstatne skôr (3 dni a skôr). Štatisticky významný účinok nosového spreja s kombináciou liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu v porovnaní s nosovým sprejom obsahujúcim flutikazón-propionát sa zachoval počas jedného roka štúdie u pacientov s chronickou pretrvávajúcou alergickou rinitídou a nealergickou/vazomotorickou rinitídou.

V štúdiu vedenej v expozičnej komore s peľovým alergénom ambrosie sa prvé štatisticky významné zmiernenie nazálnych symptómov pozorovalo v priebehu 5 minút po podaní kombinácie liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu (v porovnaní s placebom). Po 15 minútach po podaní kombinácie liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu hlásilo 60 % pacientov klinicky významné zníženie skóre symptómov najmenej o 30 %.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po intranazálnom podaní dvoch stretnutí kombinácie liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu do každej nosovej dierky (548 µg azelastínium-chloridu a 200 µg flutikazón-propionátu) bola priemerná (± štandardná odchýlka) maximálna plazmatická expozícia (c<sub>max</sub>) 194,5 ± 74,4 pg/ml pri azelastíne a 10,3 ± 3,9 pg/ml pri flutikazón-propionáte a priemerná celková expozícia (AUC) bola 4 217 ± 2 618 pg/ml x hod. pri azelastíne a 97,7 ± 43,1 pg/ml x hod. pri flutikazón-propionáte. Medián času maximálnej expozície (t<sub>max</sub>) po jednorazovej dávke bol 0,5 hodiny pri azelastíne a 1 hodina pri flutikazón-propionáte.

Systémová expozícia flutikazónu bola o ~50 % zvýšená pri porovnaní nosového spreja s kombináciou liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu s nosovým sprejom obsahujúcim flutikazón-propionát, ktorý je dostupný na trhu. Nosový sprej s kombináciou liečiv azelastínium-chloridu a flutikazón-propionátu bol ekvivalentný nosovému spreju obsahujúcemu azelastín, ktorý je dostupný na trhu, s ohľadom na systémovú expozíciu azelastínu. Neobjavil sa žiadny dôkaz o farmakokinetických interakciách medzi azelastínium-chloridom a flutikazón-propionátom.

### Distribúcia

Flutikazón-propionát má v rovnovážnom stave veľký distribučný objem (približne 318 litrov). Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

Distribučný objem azelastínu je vysoký, čo naznačuje prednostnú distribúciu do periférnych tkanív. Miera väzby na plazmatické bielkoviny je 80 – 90 %. Navyše, obe liečivá majú široké terapeutické okná. Reakcie pri vytesňovaní liečiv nie sú preto pravdepodobné.

#### Biotransformácia

Flutikazón-propionát sa rýchlo odstraňuje zo systémovej cirkulácie, hlavne prostredníctvom metabolizmu v pečeni, na neúčinný metabolit kyseliny karboxylovej, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. Prehltnutý flutikazón-propionát podlieha tiež rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Azelastín sa metabolizuje na *N*-demetylazelastín prostredníctvom rôznych izoenzýmov CYP, najmä CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19.

#### Eliminácia

Rýchlosť eliminácie intravenózne podaného flutikazón-propionátu je lineárna v rozsahu dávky 250 – 1 000 mikrogramov a je charakteristická vysokým plazmatickým klírensom (CL = 1,1 l/min). Maximálne plazmatické koncentrácie sa znížia o približne 98 % počas 3 – 4 hodín a s terminálnym polčasom eliminácie 7,8 hodín sa spájajú len nízke plazmatické koncentrácie. Renálny klírens flutikazón-propionátu je zanedbateľný (< 0,2 %) a menej ako 5 % sa eliminuje vo forme metabolitu karboxylovej kyseliny. Hlavnou cestou eliminácie je vylučovanie flutikazón-propionátu a jeho metabolitov žľou. Plazmatické polčasy eliminácie po jednorazovej dávke azelastínu sú približne 20 – 25 hodín pri azelastíne a približne 45 hodín pri terapeuticky účinnom metabolite *N*-demetylazelastíne. K vylučovaniu dochádza prevažne stolicou. Trvalé vylučovanie malých množstiev dávky do stolice naznačuje, že môže dochádzať k určitej enterohepatálnej cirkulácii.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Flutikazón-propionát*

Nálezy v štúdiách celkovej toxicity boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri ostatných glukokortikoidoch a spájali sa s nadmernou farmakologickou aktivitou. Tieto nálezy sa pravdepodobne nevzťahujú na ľudí, ktorým sa podávajú odporúčané nazálne dávky, ktoré vedú k minimálnej systémovej expozícii. V konvenčných testoch genotoxicity sa nepozorovali žiadne genotoxické účinky flutikazón-propionátu. Navyše, v štúdiách s dvojročnou inhaláciou u potkanov a myši sa neobjavili žiadne zvýšenia výskytu nádorov súvisiacich s liečbou.

V štúdiách na zvieratách s glukokortikoidmi sa preukázalo, že vyvolávajú malformácie zahŕňajúce rázštep podnebia a spomalenie intrauterinného rastu. Toto sa opäť pravdepodobne nevzťahuje na ľudí, ktorým sa podávajú odporúčané nazálne dávky, ktoré vedú k minimálnej systémovej expozícii (pozri časť 5.2).

#### *Azelastínium-chlorid*

Azelastínium-chlorid nevykazoval u morčiat žiadny účinok zvyšujúci precitlivosť. Pri azelastíne sa v sérii in vitro a in vivo pokusov na potkanoch a myšiach nepreukázal žiadny genotoxický ani karcinogénny potenciál. U samcov a samíc potkana spôsobil azelastín pri perorálnych dávkach väčších ako 3 mg/kg/deň pokles indexu fertility závislého na dávke.

Počas štúdií chronickej toxicity sa v reprodukčných orgánoch samcov a samíc nezistili žiadne zmeny súvisiace s liečivom, avšak embryotoxické a teratogénne účinky u potkanov, myši a králikov sa objavili len pri dávkach toxických pre matku (napríklad pri dávkach 68,6 mg/kg/deň sa u potkanov a myši pozorovali malformácie kostry).

#### *Azelastínium-chlorid a flutikazón-propionát*

Štúdie intranazálnej toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch počas obdobia až do 90 dní a na psoch počas 14 dní s kombináciou liečiv azelastínium-chlorid a flutikazón-propionát neodhalili žiadne nové nežiaduce účinky v porovnaní s jednotlivými zložkami.



## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetát disodný  
glycerol  
mikrokryštalická celulóza  
karmelóza, sodná soľ  
polysorbát 80  
benzalkónium-chlorid  
fenyletylalkohol  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Čas použiteľnosti počas používania (po prvom použití): 6 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú sa v chladničke ani v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaštička z jantárového skla typu I uzatvorená rozprašovacou pumpičkou, polypropylénovým aplikátorom do nosa (pumpička) s krytom rozprašovača, obsahujúca 23 g (minimálne 120 vstreknutí) suspenzie.

Veľkosti balenia:

1 fľaštička s 23 g suspenzie v 25 ml fľaštičkách (minimálne 120 vstreknutí).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k. s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

24/0201/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2022/05132-REG

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024