

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Dymista<sup>®</sup>, 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, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Sprej za nos, suspenzija.

Homogena suspenzija, bele boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Dymista sprej za nos se koristi za ublažavanje simptoma umerenog do teškog sezonskog i celogodišnjeg alergijskog rinitisa ako monoterapija bilo intranazalnim antihistaminikom ili glukokortikoidom nije dovoljna.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### *Doziranje*

Za potpunu terapijsku korist, redovna upotreba je od suštinskog značaja.

Treba izbegavati kontakt sa očima.

##### Odrasli i adolescenti (uzrasta od 12 godina i stariji)

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

##### Deca uzrasta do 12 godina

Ne preporučuje se primena leka Dymista sprej za nos kod dece mlađe od 12 godina zbog nedostatka podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti u navedenom uzrastu.

##### Primena kod starijih osoba

Nije potrebno posebno podešavanje doze za ovu populaciju.

### Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Nema raspoloživih podataka za pacijente sa poremećajem funkcije bubrega i jetre.

### **Trajanje terapije**

Lek Dymista sprej za nos je pogodan za dugotrajnu upotrebu.

Trajanje terapije treba da odgovara periodu izlaganja alergenu.

### **Način primene**

Lek Dymista sprej za nos je namenjen samo za nazalnu upotrebu.

### **Uputstvo za upotrebu**

#### Priprema spreja za upotrebu:

Pre upotrebe pažljivo promućkati bočicu u trajanju od 5 sekundi, okrećući bočicu gore – dole, a zatim skinuti zaštitni poklopac. Pre prve upotrebe leka Dymista sprej za nos, potrebno je pripremiti sprej pritiskanjem nadole i oslobađanjem pumpice 6 puta. Ukoliko lek Dymista sprej za nos nije korišćen duže od 7 dana, potrebno je ponovno aktiviranje spreja pritiskom pumpice nadole i oslobađanjem.

#### Upotreba spreja:

Pre upotrebe pažljivo promućkati bočicu u trajanju od 5 sekundi, okrećući bočicu gore – dole, a zatim skinuti zaštitni poklopac.

Prvo je potrebno izduvati nos, a zatim prsnuti po jednu dozu spreja u svaku nozdrvu, držeći glavu nagnutu nadole (videti sliku). Nakon svake upotrebe, potrebno je očistiti pumpicu i vratiti zaštitni poklopac.



### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Tokom post-marketingne upotrebe, bilo je izveštaja o klinički značajnim interakcijama lekova kod pacijenata koji su primali flutikazon propionat i ritonavir, što je dovelo do ispoljavanja sistemskih dejstava kortikosteroida, uključujući Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju. Zbog toga, treba izbegavati istovremenu upotrebu flutikazon propionata i ritonavira, osim ako potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida (videti odeljak 4.5).

Pri nazalnoj primeni kortikosteroida može doći do pojave sistemskog dejstva, posebno pri velikim dozama propisanim tokom dužeg perioda. Ova dejstva se mnogo ređe javljaju pri nazalnoj, nego oralnoj primeni kortikosteroida i mogu da variraju među pacijentima i različitim kortikosteroidima. Moguće sistemsko efekti mogu da uključe: Kušingov sindrom, karakteristike Kušing-a, adrenalnu supresiju, zaostajanje u rastu kod dece i adolescenata, kataraktu, glaukom i u retkim slučajevima psihološko i bihejvioralno dejstvo, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj sna, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno kod dece).

Lek Dymista sprej za nos podleže intenzivnom metabolizmu prvog prolaza, zbog toga je verovatno da će sistemska izloženost intranasalnog flutikazon propionata kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre biti povećana. To može da dovede do veće učestalosti sistemskih neželjenih dejstava. Savetuje se oprez pri lečenju ovih pacijenata.

Terapija dozama većim od preporučene doze nazalnih kortikosteroida može dovesti do klinički značajne adrenalne supresije. Ako postoje dokazi da su veće doze od preporučenih korišćene, onda je potrebno razmotriti dodatnu primenu sistemskog kortikosteroida tokom perioda stresa ili elektivne operacije.

U principu, doza intranazalnih flutikazon formulacija treba da bude svedena na najmanju dozu neophodnu za održavanje efektivne kontrole simptoma rinitisa. Terapija većim dozama od preporučenih (videti odeljak 4.2) nije ispitivana sa lekom Dymista. Kao i sa svim intranazalnim kortikosteroidima, treba razmotriti ukupnu sistemsku izloženost kortikosteroidima kad god su istovremeno propisani i drugi oblici terapije kortikosteroidima.

Prijavljen je usporen rast kod dece koja primaju odobrene doze nazalnih kortikosteroida. Pošto je rast prisutan i kod adolescenata, preporučljivo je da se rast adolescenata, koji primaju dugotrajnu terapiju nazalnim kortikosteroidima, takođe redovno prati. Ako je rast usporen, terapiju treba preispitati sa ciljem smanjenja doze nazalnih kortikosteroida, ako je moguće, na najnižu dozu pri kojoj se održava efektivna kontrola simptoma.

Tokom sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako su kod pacijenta prisutni simptomi kao što su zamućen vid ili drugi poremećaji vida, pacijenta treba uputiti na pregled kod oftamologa za ispitivanje mogućih uzroka koji uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna horiretinopatija (CSCR) koji su bili prijavljeni nakon sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida.

Intenzivan nadzor je opravdan kod pacijenata sa promenama vida ili sa istorijom povećanog očnog pritiska, glaukoma i/ili katarakte.

Ako postoji bilo kakva sumnja da je adrenalna funkcija oslabljena, mora se voditi računa prilikom prebacivanja pacijenata sa terapije sistemskim steroidima na terapiju lekom Dymista sprej za nos.

Kod pacijenata koji imaju tuberkulozu, neku vrstu nelečene infekcije, ili su nedavno imali operaciju ili povredu nosa ili usta, potrebno je pažljivo razmotriti moguće prednosti terapije lekom Dymista sprej za nos u odnosu na moguće rizike.

Infekcije disajnih puteva nosa treba da budu lečene antibakterijskim ili antigljivičnim lekovima, ali ne predstavljaju posebnu kontraindikaciju za terapiju lekom Dymista sprej za nos.

Ovaj lek sadrži benzalkonijum hlorid, koji može izazvati iritaciju sluznice nosa i bronhospazam.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### ***Flutikazon propionat***

U normalnim okolnostima, pri nazalnoj primeni, postižu se niske koncentracije flutikazon propionata u plazmi zbog obimnog metabolizma prvog prolaza i visokog stepena sistemskog klirensa koji je posredovan citohromom P450 3A4 u crevima i jetri. Zbog toga, klinički značajne interakcije lekova uz posredovanje flutikazon propionata nisu verovatne.

Ispitivanje interakcije leka kod zdravih dobrovoljaca, pokazalo je da ritonavir (visoko potentni inhibitor citohroma P450 3A4) može značajno povećati koncentraciju flutikazon propionata u plazmi, dovodeći do značajnog smanjenja koncentracije serumskog kortizola. Tokom post-marketinške upotrebe, bilo je izveštaja o klinički značajnim interakcijama lekova kod pacijenata koji su primali flutikazon propionat intranazalno ili inhalaciono i ritonavir, što je dovelo do ispoljavanja sistemskih efekata kortikosteroida.

Istovremena upotreba sa ostalim inhibitorima CYP 3A4, uključujući i lekove koji sadrže kobicistat može da dovede do povećanja rizika od sistemskih neželjenih efekata. Treba izbegavati navedenu kombinaciju osim ukoliko je korist njene primene veća od neželjenih dejstava sistemske primene kortikosteroida, a u tom slučaju je pacijente potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

Studije su pokazale da i ostali inhibitori citohroma P450 3A4 dovode do neznatnog (eritromicin) i malog (ketokonazol) povećanja sistemske raspoloživosti flutikazon propionata, bez značajnog smanjenja u serumskim koncentracijama kortizola. Ipak, savetuje se oprez kada se istovremeno primenjuju potentni inhibitori citohroma P450 3A4 (na primer, ketokonazol) jer postoji mogućnost povećanja sistemske izloženosti flutikazon propionatu.

### ***Azelastin-hidrohlorid***

Nisu rađena posebna ispitivanja interakcija sa azelastin-hidrohlorid sprejom za nos. Ispitivanja interakcija su sprovedena kod oralne primene visokih doza. Međutim, ona nisu relevantna za azelastin sprej za nos jer preporučene nazalno primenjene doze dovode do mnogo manje sistemske izloženosti leka. Ipak, treba voditi računa kada se azelastin-hidrohlorid primenjuje kod pacijenata koji uzimaju sedative ili lekove koji deluju na centralni nervni sistem jer dejstvo sedacije može biti pojačano. Alkohol, takođe, može pojačati ovo dejstvo (videti odeljak 4.7).

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

### *Trudnoća*

Nema podataka ili su podaci o primeni azelastin-hidrohlorida i flutikazon propionata kod trudnica ograničeni. Zbog toga je primena leka Dymista sprej za nos u trudnoći dozvoljena samo ako potencijalna korist prevazilazi moguće rizike za fetus (videti odeljak 5.3).

### *Dojenja*

Nije poznato da li se nazalno primenjen azelastin-hidrohlorid/metaboliti ili flutikazon propionat/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog toga je primena leka Dymista sprej za nos u periodu dojenja dozvoljena samo ako potencijalna korist prevazilazi moguće rizike za novorođenče/decu (videti odeljak 5.3).

### *Plodnost*

Postoje samo ograničeni podaci u vezi sa plodnošću (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Dymista, sprej za nos, ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

U izolovanim slučajevima mogu se javiti umor, iscrpljenost, vrtoglavica ili osećaj slabosti usled upotrebe leka Dymista sprej za nos, koji mogu biti i posledica bolesti. U ovim slučajevima psihofizička sposobnost prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena. Alkohol može da pojača ovo dejstvo.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Nakon primene leka često se može javiti disgeuzija, specifičan neprijatan ukus, (često zbog nepravilnog načina primene, odnosno naginjanja glave previše unazad tokom primene).

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su sledeće:

|             |                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| Veoma često | ( $\geq 1/10$ )                                     |
| Često       | ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                        |
| Povremeno   | ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                      |
| Retko       | ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )                    |
| Veoma retko | ( $< 1/10000$ )                                     |
| Nepoznato   | (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |

|                                                                   | <i>Veoma često</i> | <i>Često</i>                                               | <i>Povremeno</i>                                                                                                             | <i>Retko</i> | <i>Veoma retko</i>                                                                                         | <i>Nepoznato</i>              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Klasa sistema organa</b>                                       |                    |                                                            |                                                                                                                              |              |                                                                                                            |                               |
| <b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>                         |                    |                                                            |                                                                                                                              |              | Preosetljivost, uključujući anafilaktički šok, andgioedem (edem lica ili jezika i osip kože), bronhospazam |                               |
| <b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>                          |                    | Glavobolja, Disguezija (neprijatan ukus), neprijatan miris |                                                                                                                              |              | Vrtoglavica, somnolenca (uspavanost, pospanost)                                                            |                               |
| <b><i>Poremećaji oka*</i></b>                                     |                    |                                                            |                                                                                                                              |              | Glaukom, povišen intraokularni pritisak, katarakta                                                         | Zamućen vid (videti deo 4.4.) |
| <b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b> | Epistaksa          |                                                            | Nazalna nelagodnost (uključujući iritaciju nosa, peckanje, svrab), kijanje, suvoća u nosu, kašalj, suvo grlo, iritacija grla |              | Perforacija nazalnog septuma**, erozija sluzokože                                                          | Nazalni ulceri                |
| <b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>                       |                    |                                                            |                                                                                                                              | Suva usta    | Mučnina                                                                                                    |                               |
| <b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>                   |                    |                                                            |                                                                                                                              |              | Osip, svrab, urtikarija                                                                                    |                               |
| <b><i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i></b>        |                    |                                                            |                                                                                                                              |              | Umor (zamor, iscrpljenost), osećaj slabosti (videti odeljak 4.7)                                           |                               |

\* Veoma mali broj spontanizveštaja je identifikovan nakon dugotrajnog lečenja intranazalnim flutikazon propionatom.

\*\* Perforacija nazalnog septuma je prijavljivana nakon upotrebe intranazalnih kortikosteroida.

Mogu se javiti sistemska dejstva nekih nazalno primenjenih kortikosteroida, posebno ako se primenjuju veće doze leka tokom dužeg vremenskog perioda (videti odeljak 4.4).

Prijavljena je retardacija rasta kod dece koja primaju nazalne kortikosteroide.

Takođe je moguća i retardacija rasta kod adolescenata (videti odeljak 4.4).

U retkim slučajevima zabeležena je osteoporoza, ako su nazalni glukokortikoidi primenjivani tokom dužeg perioda.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Prilikom nazalne primene ne očekuju se predoziranje lekom.

Ne postoje dostupnici podaci od pacijenata o efektima akutnog ili hroničnog predoziranja intranazalnim flutikazon propionatom.

Nazalna primena od 2 miligrama flutikazon propionata (10 puta preporučena dnevna doza) dva puta dnevno tokom 7 dana kod zdravih ispitanika nije imala uticaja na funkcionisanje ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda.

Primena doza većih od preporučenih tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije.

Kod ovih pacijenata, lečenje lekom Dymista sprej za nos, treba nastaviti sa dozama koje su dovoljne za kontrolu simptoma; adrenalna funkcija će se oporaviti za nekoliko dana, a može se potvrditi merenjem koncentracije kortizola u plazmi.

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

Lečenje ovih poremećaja mora biti simptomatsko. U zavisnosti od progutane količine, preporučuje se ispiranje želuca. Ne postoji antidot.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC šifra:** R01AD58

#### *Mehanizam delovanja i farmakodinamska dejstva*

Lek Dymista sprej za nos sadrži azelastin-hidrohlorid i flutikazon propionat, koji imaju različite načine delovanja i pokazuju sinergističko dejstvo u smislu smanjenja simptoma alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa.

### ***Flutikazon propionat***

Flutikazon propionat je sintetički trifluorirani kortikosteroid koji poseduje vrlo visok afinitet za glukokortikoidne receptore i ima snažno protivupalno dejstvo npr. 3-5 puta snažnije od deksametazona u vezivanju na klonirane humane glukokortikoidne receptore i ispitivanju ekspresije gena.

### ***Azelastin-hidrohlorid***

Azelastin je derivat ftalazinona, klasifikovan kao jedinjenje sa jakim, dugotrajnim anti-alergijskim dejstvom i osobinama selektivnog H1-antagoniste, stabilizatora mastocita i protivupalnim osobinama. Podaci iz *in vivo* (preklinička) i *in vitro* ispitivanja pokazuju da azelastin sprečava sintezu ili oslobađanje hemijskih medijatora koji učestvuju u ranoj i kasnoj fazi alergijskih reakcija npr. leukotriena, histamina, faktora aktivacije trombocita (PAF) i serotonina.

Olakšanje nosnih simptoma alergijskog rinitisa se primećuje već 15 minuta nakon primene.

### ***Dymista sprej za nos***

U 4 kliničke studije kod odraslih i adolescenata sa alergijskim rinitisom, primenom leka Dymista sprej za nos, jedne doze u svaku nozdrvu dva puta dnevno, značajno su se smanjili nazalni simptomi rinitisa (koji uključuju curenje iz nosa, zapašenost nosa, kihanje i svrab nosa) u poređenju sa placebo ili samo azelastin-hidrohloridom ili samo flutikazon propionatom. Značajno su se smanjili i očni simptomi rinitisa (koji uključuju svrab/peckanje, suzenje i crvenilo očiju) kao i pacijentov kvalitet života povezan sa bolešću (Upitnik o kvalitetu života povezan sa rinokonjuktivitisom-RQLQ) u sva četiri ispitivanja.

U poređenju sa flutikazon propionat sprejom za nos koji postoji na tržištu, primenom leka Dymista sprej za nos postignuto je značajno poboljšanje simptoma (50% smanjenje ozbiljnosti nazalnih simptoma) znatno ranije (3 dana i više). Bolje dejstvo leka Dymista sprej za nos u odnosu na flutikazon propionat sprej za nos dostupan na tržištu je pokazano u jednogodišnjoj studiji kod pacijenata sa hroničnim alergijskim rinitisom i nealergijskim/vazomotornim rinitisom.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### ***Resorpcija***

Nakon intranazalne primene dve doze Dymista spreja u svaku nozdrvu (548 mikrograma azelastin-hidrohlorida i 200 mikrograma flutikazona), srednja vrednost ( $\pm$  standardna devijacija) pika koncentracije leka u plazmi ( $C_{max}$ ) je  $194,5 \pm 74,4$  pg/mL za azelastin i  $10,3 \pm 3,9$  pg/mL za flutikazon propionat, a srednja vrednost ukupne isporučene količine leka (PIC) je  $4217 \pm 2618$  pg/mL\*hr za azelastin i  $97,7 \pm 43,1$  pg/mL\*hr za flutikazon. Srednje vreme od uzimanja pojedinačne doze do postizanja pika ( $T_{max}$ ) je 0,5 sati za azelastin i 1,0 sat za flutikazon.

Sistemska izloženost flutikazonu je približno 50% povećana ako poredimo lek Dymista sprej za nos sa drugim sprejevima za nos koji sadrže flutikazon. Lek Dymista sprej za nos je ekvivalentan drugim sprejevima za nos koji sadrže azelastin u pogledu sistemske izloženosti azelastin-hidrohloridu. Ne postoje dokazi o farmakokinetičkoj interakciji između azelastin-hidrohlorida i flutikazon propionata

### ***Distribucija***

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

Volumen distribucije azelastina je veliki, ukazujući na distribuciju uglavnom u periferno tkivo. Nivo vezivanja za proteine plazme je 80-90%. Pored toga, oba leka imaju veliku terapijsku širinu. Zbog toga su neželjena dejstva zbog istiskivanja leka iz veze sa proteinima plazme malo verovatna.

### ***Biotransformacija***

Flutikazon propionat se brzo izlučuje iz sistemske cirkulacije, prvenstveno preko metabolizma u jetri do neaktivnih karboksilnih metabolita, putem enzima CYP3A4 citohroma P450. Progutani flutikazon propionat podleže obimnom metabolizmu prvog prolaza. Azelastin se metaboliše u N-demetilazelastin putem različitih CYP izoenzima, uglavnom CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19.

### *Eliminacija*

Stopa eliminacije nakon intravenske primene flutikazona propionata je linearna u odnosu na dozu od 250—1000 mikrograma i karakteriše je visok plazma klirens (CL=1,1 L/min). Pik koncentracije u plazmi se smanjuje za približno 98% nakon 3-4 sata, a niska koncentracija u plazmi je povezana sa krajnjim poluvremenom eliminacije od 7,8 sati. Renalni klirens flutikazon propionata je zanemarljiv (<0.2%) i manji od 5% kao metabolit karboksilne kiseline. Primarni put eliminacije je ekskrecija flutikazon propionata i njegovih metabolita putem žuči.

Poluvreme eliminacije nakon jedne doze azelastina je približno 20-25 sati za azelastin i približno 45 sati za terapijski aktivni meabolit N-desmetilazelastin. Primarni put ekskrecije je putem fecesa. Održivo izlučivanje male količine unete doze putem fecesa sugeriše da se odvija enterohepatična cirkulacija leka.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### ***Flutikazon propionat***

Rezultati opštih toksikoloških ispitivanja bili su slični rezultatima zabeleženim sa drugim glukokortikoidima i povezani su sa pojačanom farmakološkom aktivnošću. Ti rezultati se ne smatraju relevantnima pri nazalnoj primeni flutikazon propionata kod ljudi u preporučenim dozama koje rezultiraju minimalnom sistemskom izloženošću. Nisu primećeni genotoksični efekti flutikazon propionata u konvencionalnim genotoksičnim ispitivanjima. Dodatno, u dvogodišnjem inhalacijskom ispitivanju na pacovima i miševima nije došlo do povećanja stope incidence tumora povezanih sa lečenjem. U ispitivanjima na životinjama primećeno je da glukokortikoidi izazivaju deformacije uključujući rascep nepca i nepravilnost u skeletu. Opet ovo nije verovatno da će biti od značaja za ljude pri terapijskim dozama koje rezultiraju minimalnom sistemskom izloženošću. (videti odeljak 5.2.)

### ***Azelastin-hidrohlorid***

Azelastin-hidrohlorid nije izazvao senzibilizaciju kod zamorca. Azelastine nije pokazao genotoksičnost u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, ni kancerogenost kod pacova i miševa. Peroralna primena azelastina veća od 3 mg/kg/dnevno kod ženki i mužjaka pacova dovela je do smanjenja indeksa plodnosti; tokom ispitivanja hronične toksičnosti nisu uočene promene na reproduktivnim organima ženki i mužjaka pacova, ali embriotoksična i teratogena dejstva su primećena kod pacova, miševa i zečeva samo pri dozama koje su toksične za majku (npr. nepravilnosti u skeletu su primećene kod pacova i miševa pri dozama od 68,6 mg/kg/dnevno).

### ***Dymista sprej za nos***

Ispitivanje intranazalne toksičnosti ponovljenih doza leka Dymista sprej za nos kod pacova tokom 90 dana i kod pasa tokom 14 dana nije otkrilo nikakva nova neželjena dejstva u odnosu na primenu pojedinačnih komponenti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.



### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 meseci.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ne čuvati u frižideru niti zamrzavati.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

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 lek

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115 a, Beograd-Novii Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole za lek: 515-01-3178-12-005

Broj obnove dozvole za lek: 515-01-01724-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole za lek: 18.10.2013.

Datum obnove dozvole za lek: 15.03.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.