

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doză spray nazal suspensie

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal suspensie.

Suspensie omogenă, 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 acționare (doză) în fiecare fosă nazală de două ori pe zi (dimineața și seara).

##### Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani

Dymista spray nazal nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani atâta timp cât siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la această categorie de populație.

### Insuficiență renală și hepatică

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

### ***Durata tratamentului***

Dymista spray nazal este adecvat pentru administrarea de lungă durată.

Durata tratamentului trebuie să corespundă cu perioada de expunere alergenică.

### ***Mod de administrare***

Dymista 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 Dymista spray nazal, acesta trebuie amorsat prin apăsare în jos, eliberând pompa, de 6 ori. Dacă Dymista 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.

#### 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 repus.



### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În perioada de utilizare de după punerea pe piață au existat rapoartări 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, 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).

Dymista spray nazal este supus unui proces metabolic de prim pasaj extensiv, 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 medicamentul Dymista (vezi pct. 4.2). 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. Deoarece creșterea în înălțime este de asemenea prezentă și la adolescenți este recomandabil ca fenomenul de creștere să fie de asemenea monitorizat regulat la adolescenții care primesc tratament prelungit cu corticosteroizi administrați nazal. 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 coriorietinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Este necesară o atentă 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 Dymista 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 Dymista 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 Dymista spray nazal.

Dymista conține clorură de benzalconiu. Utilizarea de lungă durată poate determina edem la nivelul mucoasei nazale.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### ***Propionatul de fluticazonă***

În condiții normale, după administrarea intranasală sunt atinse concentrații plasmatiche joase, datorită unui metabolism extensiv 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 plasmatiche 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 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 fluticazonă propionat.

#### ***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 de clorhidrat de azelastină. 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**

##### *Fertilitatea*

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

##### *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 Dymista spray nazal trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului (vezi pct. 5.3)

##### *Alăptarea*

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

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

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

În cazuri izolate atunci când se administrează Dymista spray nazal pot apărea fatigabilitate, oboseală, epuizare, amețelă 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 experimentată 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 ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor cunoscute)

Frecvența	<i>Foarte frecvent e</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Necunos cută</i>
<b>Aparate Organe și Sisteme</b>						
<i>Tulburări ale sistemului imun</i>					Hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice, angioedem (edem la nivelul feței sau limbii, eritem cutanat), bronhospasm	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee, Disgeuzie (gust neplăcut), miros neplăcut			Amețelă, somniaț	
<i>Tulburări oculare*</i>					Glaucom, presiune intraoculară crescută, cataractă	Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări respiratorii toracice și mediastinale</i>	Epistaxis		Disconfort nazal (incluzând iritație nazală,		Perforație de sept nazal**, eroziuni ale mucoasei	Ulcerații nazale

			înțepături, măncărimi (e), strănut, uscăciune nazală ,tuse, uscăciune în gât, iritație la nivelul gâtului			
<b><i>Tulburări gastrointestinale</i></b>				Uscăciu nea gurii	Greață	
<b><i>Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat</i></b>					Eritem cutanat, prurit, urticarie	
<b><i>Tulburări generale și la locul de administrare</i></b>					Fatigabilitate (oboseală, epuizare), slăbiciune (vezi pct. 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 copiii 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
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](mailto:adr@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 Dymista 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, 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, fluticazonă/corticosteroizi, codul ATC: R01AD58.

#### *Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice*

Dymista 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 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  $H_1$  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 ar fi leucotrienele, histamina, factorul de activare plachetară (FAP) și serotonina. Ameliorarea simptomelor alergice nazale este observată în decurs de 15 minute după administrare.

### ***Dymista spray nazal***

În 4 studii clinice realizate la adulți și adolescenți cu rinită alergică, administrarea unei doze de Dymista spray nazal 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 Rinoconjunctivă CCPR) 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 precoce (3 zile și mai mult) a simptomelor prin administrarea de Dymista spray nazal (50% reducere a severității simptomelor nazale). Efectul superior al Dymista spray nazal 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 Dymista (comparativ cu placebo). La 15 minute după administrarea Dymista, 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 spray-uri (doze) de Dymista spray nazal în fiecare nară (548 μg de clorhidrat de azelastină și 200 μg 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  $4217 \pm 2618$  pg/ml\*hr pentru azelastină și  $97,7 \pm 43,1$  pg/ml\*hr 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 Dymista spray nazal cu aproximativ 50 % comparativ cu administrarea unui medicament sub formă de spray nazal cu propionat de fluticazonă. Dymista spray nazal 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 citocromul P450 enzima CYP3A4. 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 înalt (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 negliabil (<0,2%) și mai puțin de 5% sub forma metabolitului acid carboxilic. Calea majoră de eliminare este excreția propionatului de fluticazonă și a metabolizilor săi în bilă. Timpii de înjumătățire de eliminare 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 a dozei în fecale sugerează că poate avea loc o anumă circulație enterohepatică.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Propionatul de fluticazonă*

Rezultatele studiilor de toxicologie generală au fost similare cu acelea observate cu alți glucocorticoizi și sunt asociate cu o activitate farmacologică exagerată. Aceste rezultate probabil 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 de doi ani la șobolan și șoarece. În studiile la animale, glucocorticoizii 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).

#### *Dymista spray nazal*

Studii de toxicitate cu Dymista spray nazal, 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

Edetate disodic  
Glicerol  
Celuloză microcristalină  
Carmeloză sodică  
Polisorbat 80  
Clorură de benzalconiu  
Alcool feniletlic  
Apă purificată

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane cu 6,4 g suspensie în flacoane de 10 ml: 18 luni

Flacoane cu 23 g suspensie în flacoane de 25 ml: 2 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 brună tip I prevăzut cu pompă de pulverizare, aplicator nazal din polipropilenă și capac protector, care conține 6,4 g de suspensie (cel puțin 28 de acționări) și 23 g (cel puțin 120 de acționări).

Mărimi de ambalaj:

1 flacon cu 6,4 g suspensie în flacoane de 10 ml (cel puțin 28 de acționări), 1 flacon cu 23 g suspensie în flacoane de 25 ml (cel puțin 120 de acționări)

Ambalaj multiplu conținând 64 g (10 flacoane cu 6,4 g) spray nazal, suspensie

Ambalaj multiplu conținând 69 g (3 flacoane cu 23 g) spray nazal, suspensie

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11003/2018/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Aprilie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022