

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaserc 8 mg, comprimate
Betaserc 24 mg, comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Betaserc 8 mg:
Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 8 mg.

Betaserc 24 mg:
Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 24 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Betaserc 8 mg:
Comprimate rotunde, plate, de culoare aproape albă, cu muchii teșite, marcate pe o față cu „256”.

Betaserc 24 mg:
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și având marcat „289” de o parte și de alta a liniei mediane.
Linia mediană are rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a face mai ușoară administrarea acestuia și nu acela de a diviza comprimatul în 2 părți egale

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sindrom Ménière definit prin următoarea triadă de simptome principale:

- vertij (cu greață/vărsături)
- pierderea auzului (dificultate în a auzi)
- tinitus

Tratamentul simptomatic al vertijului vestibular.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza zilnică recomandată este de 24-48 mg diclorhidrat de betahistină, administrată în mai multe prize.

Betaserc 8 mg	Betaserc 24 mg
8-16 mg de 3 ori/zi	24 mg de 2 ori/zi

Dozele trebuie ajustate pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul terapeutic. Ameliorarea stării clinice poate fi observată uneori numai după câteva săptămâni de tratament, iar efectul terapeutic maxim se obține uneori după câteva luni. Există date conform cărora inițierea tratamentului de la debutul bolii împiedică progresia acesteia și/sau pierderea auzului în fazele tardive ale afecțiunii.

Copii și adolescenți

Betaserc nu este recomandat pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea pentru acest grup de pacienți nu au fost stabilite.

Vârșnici

Deși datele obținute din studiile clinice la acest grup de pacienți sunt limitate, experiența obținută după punerea pe piață a medicamentului sugerează faptul că la pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiența renală

Nu există date specifice disponibile din studiile clinice la acest grup de pacienți, dar conform experienței obținută după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiența hepatică

Nu există date specifice disponibile din studiile clinice la acest grup de pacienți, dar conform experienței obținută după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Betaserc trebuie administrat în timpul mesei sau după masă.

Durata tratamentului depinde de starea clinică și de evoluția bolii. În mod obișnuit, tratamentul este unul de lungă durată.

4.3 Contraindicații

Betaserc este contraindicat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- feocromocitom.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență în timpul tratamentului la pacienți cu:

- antecedente de ulcer peptic;
- astm bronșic.

Pacienții cu astm bronșic și ulcer peptic în antecedente trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune *in vivo*. Pe baza datelor de interacțiune obținute *in vitro* nu se preconizează o inhibare *in vivo* a enzimelor citocromului P450.

Datele obținute *in vitro*, arată că metabolismul betahistinei este inhibat de medicamentele inhibitoare ale monoaminooxidazei (MAO) incluzând subtipul B al MAO (de exemplu, selegilină). Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de betahistină și inhibitori MAO (incluzând inhibitorii

selectivi MAO de tip B). Deoarece betahistina este un analog al histaminei, teoretic, interacțiunea betahistinei cu antihistaminicele poate afecta eficacitatea unuia dintre aceste două medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind administrarea acestui medicament în timpul sarcinii. Datele obținute din studiile efectuate la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și dezvoltării post-natale sunt insuficiente.

Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Betahistina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind excreția betahistinei în laptele matern. Nu există studii efectuate la animale privind excreția betahistinei în lapte. Importanța administrării medicamentului la mamă trebuie pusă în balanță cu beneficiul alăptării și riscul potențial pentru făt.

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

Betahistina este indicată în sindrom Ménière și vertij. Ambele afecțiuni pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În studiile clinice special concepute pentru a investiga capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, s-a constatat că betahistina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate, la pacienți cărora li s-a administrat betahistina comparativ cu placebo, au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind 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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață și dispepsie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

În plus, față de aceste evenimente raportate în timpul studiilor clinice, următoarele reacții adverse s-au raportat în mod spontan pe perioada utilizării după punerea de piață a produsului precum și în literatura de specialitate. Deoarece din datele disponibile, frecvența nu poate fi estimată, au fost clasificate ca având "frecvență necunoscută".

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, de exemplu reacții anafilactice.

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: tulburări gastrice ușoare (vărsături, dureri gastro-intestinale și meteorism). Acestea pot fi prevenite prin administrarea Betaserc în timpul mesei sau prin reducerea dozei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate cutanată și subcutanată, în special edem angioneurotic, urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit.

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj. Unii pacienți au prezentat simptome ușoare până la moderate, la doze de până la 640 mg, (de exemplu greață, somnolență, dureri abdominale). Complicații mai grave (de exemplu convulsii, complicații pulmonare și cardiace) au fost observate în cazurile de supradozaj voluntar cu betahistină, în special în combinație cu supradozajul altor medicamente. Tratamentul supradozajului include măsuri generale și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antivertiginoase, codul ATC: N07CA01

Mecanismul de acțiune al betahistinei este parțial cunoscut.

Sunt cunoscute câteva ipoteze plauzibile susținute de studiile la animale și date obținute la om.

Betahistina influențează sistemul histaminergic:

Betahistina acționează atât ca agonist parțial pe receptorii H1 cât și ca antagonist pe receptorii H3 la nivelul țesutului neuronal și are activitate neglijabilă asupra receptorilor H2.

Betahistina crește turn-over-ul și eliberarea histaminei prin blocarea receptorilor presinaptici H3 și prin inducerea fenomenului de down-reglare la nivelul receptorilor H3.

Betahistina poate crește fluxul de sânge atât în zona cohleară cât și la nivelul întregii regiuni a creierului:

Testele farmacologice la animale au arătat că circulația sanguină la nivelul striei vasculare de la nivelul urechii interne se îmbunătățește, probabil prin relaxarea sfincterelor precapilare ale microcirculației urechii interne. La om, s-a demonstrat, de asemenea, că betahistina crește fluxul sanguin cerebral.

Betahistina facilitează compensarea vestibulară:

Betahistina accelerează recuperarea vestibulară după neurectomie unilaterală la animale, prin susținerea și facilitarea compensării vestibulare centrale; acest efect caracterizat prin fenomenul de up-reglare a turn-over-ului și eliberării histaminei, este mediat prin intermediul antagoniștilor pe receptorii H3. La subiecți umani tratați cu betahistină, timpul de recuperare după neurectomie vestibulară a fost de asemenea, redus.

Betahistina modifică reacțiile neuronale la nivelul nucleilor vestibulari:

De asemenea, s-a constatat că betahistina are un efect inhibitor dependent de doză, asupra generării de impulsuri rapide la nivelul neuronilor nucleilor vestibulari laterali și mediani.

Proprietățile farmacodinamice, așa cum s-a demonstrat la animale, pot contribui la beneficiile terapeutice ale betahistinei asupra sistemului vestibular.

Eficacitatea betahistinei a fost dovedită în studii la pacienți diagnosticați cu vertij vestibular și cu sindrom Ménière, prin ameliorarea severității și scăderea frecvenței cu care apar crizele vertiginoase.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, betahistina este absorbită rapid și aproape complet din toate segmentele tractului gastro-intestinal. După absorbție, substanța activă este metabolizată rapid și aproape complet în acid 2-piridilacetic (inactiv farmacologic). Nivelele plasmatice de betahistină sunt foarte scăzute (de ex. sub limita de detecție de 100 pg/mL). Din acest motiv, toate evaluările farmacocinetice se bazează pe dozarea acidului 2-piridilacetic din plasmă și urină.

C_{max} atinsă după administrarea medicamentului cu alimente este mai mică comparativ cu cea atinsă la administrarea medicamentului în condiții de repaus alimentar. Cu toate acestea, absorbția totală a betahistinei este similară în ambele situații, indicând doar că administrarea betahistinei concomitent cu alimente încetinește absorbția acesteia.

Distribuție

Betahistina se leagă de proteinele plasmatice într-un procent mai mic de 5%.

Biotransformare

După absorbție, betahistina este metabolizată rapid și aproape complet în acid 2-piridilacetic (care nu are nicio activitate farmacologică).

După administrarea pe cale orală a betahistinei concentrația plasmatică (și în urină) de acid 2-piridilacetic atinge maximum la o oră după administrare și scade cu un timp de înjumătățire de aproximativ 3,5 ore.

Eliminare

Acidul 2-piridilacetic se excretă rapid în urină. În intervalul terapeutic 8-48 mg, aproximativ 85% din doza inițială se regăsește în urină. Eliminarea urinară sau prin materiile fecale a betahistinei nemetabolizate este nesemnificativă.

Liniaritate

Rata de eliminare este constantă în intervalul dozelor orale de 8-48 mg, indicând faptul că farmacocinetica betahistinei este liniară, iar calea metabolică implicată nu este saturată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

La câini și babuini, după administrarea intravenoasă de doze ≥ 120 mg/kg s-au observat reacții adverse la nivelul sistemului nervos.

S-au efectuat studii privind toxicitatea cronică după administrarea orală a diclorhidratului de betahistină la șobolani timp de peste 18 luni și la câini timp de peste 6 luni. Dozele de 500 mg/kg la șobolani și 25 mg/kg la câini au fost tolerate fără să apară modificări ale parametrilor clinici, chimici și hematologici. Nu există raportări anterioare cu privire la tratamentul cu aceste doze. După creșterea dozei la 300 mg/kg, la câini au apărut vărsături. Datele din literatură arată că într-un studiu investigațional cu betahistină efectuat la șoareci timp de peste 6 luni, cu doze de betahistină de 39 mg/kg și peste, s-a raportat hiperemie la nivelul unor țesuturi. Datele prezentate în articol sunt limitate. De aceea, impactul raportării din studiul anterior menționat nu este clar.

Potențial mutagenic și carcinogenic

Betahistina nu are potențial mutagenic.

Nu s-au efectuat studii specifice privind carcinogenicitatea diclorhidratului de betahistină. Totuși, în studiile privind toxicitatea cronică, efectuate pe o perioadă de 18 luni la șobolani, la examenul histopatologic nu s-a pus în evidență nicio formațiune tumorală, cancer sau hiperplazie. Prin urmare, în acest studiu limitat de 18 luni, nu s-a pus în evidență un potențial carcinogenic al diclorhidratului de betahistină, administrat în doze de până la 500 mg/kg.

Toxicitatea asupra reproducerii

Sunt disponibile date limitate privind toxicitatea betahistinei asupra reproducerii. Într-un studiu efectuat pe o generație de șobolani, o doză de 250 mg/kg și zi de betahistină administrată pe cale orală nu a determinat niciun efect advers asupra fertilității femelelor sau masculilor, implantării fetale, sarcinii și viabilității puilor în timpul lactației. Nu s-au observat anomalii la șobolani înțărcați. La iepuroaicele gestante tratate cu doze orale de 10 sau 100 mg/kg betahistină, nu s-au observat efecte adverse asupra implantării, viabilității sau greutateii fătului și nu s-au observat anomalii ale scheletului sau ale țesutului moale la făt. Din studiile descrise anterior, se poate concluziona că betahistina nu are efecte detectabile asupra parametrilor relevanți ai reproducerii la șobolan și iepuri. Betahistina nu are efect teratogen. Totuși, ca urmare a caracterului experimental al studiilor, riscul nu poate fi complet exclus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Betaserc 8 mg:
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Acid citric monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Betaserc 24 mg:
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Acid citric monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Betaserc 8 mg:
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 25 comprimate.

Betaserc 24 mg:
Cutie cu 1 blister din PVC-PVdC/Al a câte 20 comprimate.
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 25 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 20 comprimate.
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 25 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Healthcare B.V., Krijgsman 20, 1186 DM Amstelveen, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2192/2009/01-02

2717/2010/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Betaserc 8 mg:

Reînnoirea autorizației –noiembrie 2009

Betaserc 24 mg:

Reînnoirea autorizației –august 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2018

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 benзалconiu 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 intranasale 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 alergică.

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

Pot apărea reacții adverse sistemice după administrarea corticosteroizilor nazali, în special când aceștia sunt prescriși în doze mari pentru perioade îndelungate. Este mult mai puțin probabil ca aceste reacții să apară, decât în cazul administrării orale a corticosteroizilor și pot varia de la pacient la pacient și între diferite medicamente care conțin corticosteroizi. Potențialele reacții adverse sistemice pot include sindromul Cushing, caracteristici Cushingoide, supresia corticosuprarenalei, retard de creștere la copii

și adolescenți, 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 corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

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

Dacă există orice motiv să credem că funcția corticosuprarenalei este afectată, o atenție deosebită trebuie avută în vedere atunci când se efectuează trecerea pacienților de pe tratamentul cu corticosteroizi sistemici pe tratamentul cu 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 benزالconiu. 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 plasmatice 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 plasmatice ale propionatului de fluticazonă, conducând la o reducere marcată a concentrațiilor serice ale cortizolului. În perioada de utilizare de după punerea pe piață au existat raportări referitoare la interacțiuni medicamentoase semnificative clinic la pacienți tratați 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, amețală 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	Foarte frecvent e	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunos cută
Aparate Organe și Sisteme						
<i>Tulburări ale sistemului imun</i>					Hipersensibilita te 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			Amețală, somniațență	
<i>Tulburări oculare*</i>					Glaucom, presiune intraoculară crescută, cataractă	Vedere încețoșat ă (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări respiratorii toracice și mediastinale</i>	Epistaxi s		Discomfor t nazal (incluzând iritație nazală, înțepături,		Perforație de sept nazal**, eroziuni ale mucoasei	Ulcerații nazale

			măncărim e), strănut, uscăciune nazală ,tuse, uscăciune în gât, iritație la nivelul gâtului			
<i>Tulburări gastrointestinale</i>				Uscăciu nea gurii	Greață	
<i>Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat</i>					Eritem cutanat, prurit, urticarie	
<i>Tulburări generale și la locul de administrare</i>					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 copii care au primit tratament cu corticosteroizi administrați nazal.

Retardul de creștere poate fi de asemenea posibil și la adolescenți (vezi pct. 4.4).

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: 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 ± 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 neglijabil ($<0,2\%$) 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 anume circulație enterohepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Propionatul de fluticazonă

Rezultatele studiilor de toxicologie generală au fost similare cu acelea observate cu alți glucorticoizi 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, glucorticoizii s-au dovedit a induce malformații, inclusiv palatoschizis și retard de creștere intrauterină. Din nou acest lucru nu este probabil să fie relevant pentru dozele nazale recomandate, care determină o expunere sistemică minimă (vezi pct. 5.2).

Clorhidratul de azelastină

Clorhidratul de azelastină nu a afișat niciun potențial de sensibilizare la cobai. Azelastina nu a demonstrat vreun potențial genotoxic într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*, nici vreun potențial carcinogen la șobolan și șoarece. La șobolanii masculi și femele, azelastina la doze orale mai mari de 3 mg/kg și zi a determinat o scădere dependentă de doză a indicelui de fertilitate; nicio modificare legată de substanță nu s-a găsit în organele de reproducere de masculi sau femele în timpul studiilor de toxicitate cronică, cu toate acestea, efecte embriotoxice și teratogene la șobolan, șoarece și iepure au aparut 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 benalconiu
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

MEDA Pharma GmbH & Co. KG

Benzstraße 1

D-61352 Bad Homburg

Germania

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

Ianuarie 2021