

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma, 137 microgram/50 microgram per dosis, neusspray, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram suspensie bevat 1000 microgram azelastinehydrochloride en 365 microgram fluticasonpropionaat.

Eén verstuiving (0,14 g) bevat 137 microgram azelastinehydrochloride (= 125 microgram azelastine) en 50 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

Eén verstuiving (0,14 g) bevat 0,014 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie

Witte, homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlichting van symptomen van matige tot ernstige seizoensafhankelijke en seizoenonafhankelijke allergische rinitis, als monotherapie met een intranasaal antihistaminicum of glucocorticoïd niet voldoende wordt geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor een optimaal therapeutisch voordeel is regelmatig gebruik essentieel.

Contact met de ogen moet worden vermeden.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Eén verstuiving per neusgat tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds).

Pediatrische patiënten (tot 12 jaar)

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Ouderen

Het is niet nodig bij deze populatie de dosering aan te passen.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Duur van de behandeling

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma is geschikt voor langdurig gebruik.

De duur van de behandeling moet overeenkomen met de periode van blootstelling aan het allergeen.

Wijze van toediening

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma is uitsluitend bedoeld voor nasaal gebruik.

Schud de fles voorzichtig door hem voor elk gebruik afwisselend rechtop en ondersteboven te bewegen.

Vóór toediening van de eerste dosering moet zeven keer op het pompje worden gedrukt (totdat een gelijkmatige verstuiwing wordt waargenomen). Als het pompje langer dan een week niet is gebruikt, moet het pompje voor het volgende gebruik opnieuw in werking worden gesteld door deze drie keer in te drukken totdat een gelijkmatige verstuiwing wordt waargenomen.

Na het snuiten van de neus moet de suspensie eenmaal in elk neusgat worden gespoten, waarbij het hoofd iets voorover wordt gehouden.

Na elk gebruik moet het neusstuk en beschermdop worden schoongemaakt met een schone, droge doek.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens postmarketinggebruik zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties gemeld bij patiënten die fluticasonpropionaat en ritonavir gebruikten. Dit leidde tot systemische corticosteroïdeffecten, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie. Daarom dient gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en ritonavir te worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Systemische effecten van nasale corticosteroïden kunnen voorkomen, vooral bij langdurig gebruik van hoge doseringen. De kans dat deze effecten zich voordoen, is veel kleiner dan bij orale corticosteroïden en de effecten kunnen per patiënt en per corticosteroïdpreparaat verschillen. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, cataract, glaucoom en, minder vaak, een reeks psychische effecten of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen).

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma ondergaat een uitgebreid 'first-pass'-metabolisme. Daarom zal de systemische blootstelling van intranasaal fluticasonpropionaat bij patiënten met een ernstige leveraandoening waarschijnlijk verhoogd zijn. Dit kan leiden tot een hogere frequentie van systemische bijwerkingen. Bij de behandeling van deze patiënten is voorzichtigheid geboden.

Behandeling met hogere doseringen nasale corticosteroiden dan aanbevolen kan resulteren in klinisch significante bijniersuppressie. Indien er bewijs is dat er hogere doseringen dan aanbevolen worden gebruikt, dient additionele systemische corticosteroidtherapie te worden overwogen tijdens perioden van stress of in geval van een electieve chirurgische ingreep.

In het algemeen dient de dosering van intranasale fluticasonpreparaten te worden verlaagd tot de laagste dosering waarmee de symptomen van rinitis nog effectief onder controle worden gehouden. Hogere doseringen dan de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2) zijn voor Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma niet onderzocht. Zoals bij alle intranasale corticosteroiden moet altijd rekening worden gehouden met de totale systemische belasting van corticosteroiden wanneer gelijktijdig andere vormen van corticosteroidtherapie worden voorgeschreven.

Er is melding gemaakt van groeiachterstand bij kinderen die nasale corticosteroiden in geregistreerde doseringen toegediend kregen. Omdat ook adolescenten nog in de groei zijn, wordt aanbevolen ook bij adolescenten die langdurig met nasale corticosteroiden worden behandeld de groei regelmatig te controleren. Als de groei vertraagd is, moet de behandeling worden herzien met als doel de dosering van nasale corticosteroiden zo mogelijk te verlagen tot de laagste dosering waarbij de symptomen nog effectief onder controle worden gehouden.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Patiënten met een verandering in het gezichtsvermogen of met een voorgeschiedenis van verhoogde oogdruk, glaucoom en/of cataract moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Als vermoed wordt dat de bijnierfunctie gestoord is, is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten van een systemische steroidtherapie op Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma worden overgezet.

Bij patiënten die tuberculose of een onbehandelde infectie van welke aard dan ook hebben, of die recent aan de neus of mond zijn geopereerd of daar letsel hebben opgelopen, moeten de mogelijke voordelen van behandeling met Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma worden afgewogen tegen het mogelijke risico.

Infecties van de neusluchtweegen moeten worden behandeld met antibacteriële of antifungale middelen, maar vormen geen specifieke contra-indicatie voor behandeling met Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma .

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma bevat benzalkoniumchloride. Langdurig gebruik kan oedeem van het neusslijmvlies veroorzaken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fluticasonpropionaat

Onder normale omstandigheden worden na intranasale toediening lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt, vanwege het uitgebreide first pass-metabolisme en de hoge systemische

klaring door cytochroom P450 3A4 in de darm en lever. Daarom zijn klinisch significante interacties tussen fluticasonpropionaat en andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

In een onderzoek naar geneesmiddelinteracties onder gezonde proefpersonen is aangetoond dat ritonavir (een zeer krachtige remmer van cytochroom P450 3A4) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat sterk kan verhogen, met als resultaat duidelijk verlaagde serumconcentraties van cortisol. Tijdens postmarketinggebruik zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties gemeld bij patiënten die intranasaal of geïnhaleerd fluticasonpropionaat en ritonavir gebruikten. Dit leidde tot systemische corticosteroïdeffecten. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Uit onderzoek is gebleken dat andere remmers van cytochroom P450 3A4 een verwaarloosbare (erytromycine) of kleine (ketoconazol) verhoging van de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat bewerkstelligen, zonder merkbare verlaging van de serumconcentraties van cortisol. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer tegelijkertijd krachtige cytochroom P450 3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol) worden toegediend, omdat er kans bestaat op een verhoogde systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

Azelastinehydrochloride

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken met azelastinehydrochloride neusspray uitgevoerd. Er zijn wel interactieonderzoeken met hoge orale doseringen uitgevoerd. Deze zijn echter niet relevant voor azelastine neusspray, omdat de toegediende, aanbevolen nasale doseringen tot een veel lagere systemische blootstelling leiden. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer azelastinehydrochloride wordt toegediend aan patiënten die tegelijkertijd sedativa of op het centrale zenuwstelsel werkende middelen gebruiken. Het sedatieve effect kan namelijk worden versterkt. Ook alcohol kan dit effect versterken (zie rubriek 4.7).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van azelastinehydrochloride en fluticasonpropionaat bij zwangere vrouwen. Daarom mag Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of via de neus toegediende azelastinehydrochloride/metabolieten of fluticasonpropionaat/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma mag tijdens de borstvoeding alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de pasgeborene/zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn slechts beperkte gegevens over de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In incidentele gevallen kunnen bij gebruik van Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharmavermoeidheid, lusteloosheid, uitputting, duizeligheid of zwakte optreden. Deze verschijnselen kunnen ook door de ziekte zelf worden veroorzaakt. In deze gevallen kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Alcohol kan dit effect versterken.

4.8 Bijwerkingen

Na toediening kan vaak dysgeusie voorkomen. Dit is een stofspecifieke onaangename smaak, die dikwijls het gevolg is van een onjuiste toedieningswijze, waarbij het hoofd tijdens de toediening te ver achterover wordt gehouden.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Frequentie	Ze er Vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Systeem/orgaan klasse						
Immuunsysteem- aandoeningen					Overgevoelig- heid, waaronder anafylactische reacties, angio- oedeem (oedeem van gezicht of tong en huiduitslag), bronchospasme	
Zenuwstelsel aandoeningen		Hoofdpijn, dysgeusie (onaange- name smaak), onaange- name geur			Duizeligheid, slaperigheid	
Oog aandoeningen*					Glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, cataract	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)

Frequentie	Ze er Vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Systeem/orgaan klasse						
Ademhalings-, stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Epistaxis		Neusklachten (waaronder irritatie, prikkend gevoel of jeuk aan de neus), niezen, droge neus, hoesten, droge keel, keelirritatie		Neusseptum- perforatie**, erosie van het slijmvlies	Neus- ulcera
Maagdarmsstelsel aandoeningen				Droge mond	Misselijkheid	
Huid- en onderhuid- aandoeningen					Vluchtig exantheem (rash), pruritus, urticaria	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen					Vermoeidheid (lusteloosheid, uitputting), zwakte (zie rubriek 4.7)	

* Er is een zeer klein aantal spontane meldingen geregistreerd na langdurige behandeling met intranasaal fluticasonpropionaat.

** Er is melding gemaakt van neusseptumperforatie na het gebruik van intranasale corticosteroïden.

Systemische effecten van bepaalde nasale corticosteroïden kunnen voorkomen, met name bij langdurig gebruik van hoge doseringen (zie rubriek 4.4).

Er is melding gemaakt van groeiachterstand bij kinderen die nasale corticosteroïden toegediend kregen. Groeiachterstand kan ook bij adolescenten optreden (zie rubriek 4.4).

In zeldzame gevallen is osteoporose waargenomen als nasale glucocorticoïden langdurig werden toegediend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij de nasale toedieningsweg worden overdoseringsreacties niet verwacht.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten over de effecten van acute of chronische overdosering met intranasaal fluticasonpropionaat.

Intranasale toediening van 2 milligram fluticasonpropionaat (tienmaal de aanbevolen dagdosering) tweemaal daags gedurende zeven dagen aan gezonde vrijwilligers heeft geen invloed op de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA).

Langdurige toediening van doseringen hoger dan de aanbevolen dosering kan leiden tot tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie. Bij deze patiënten dient behandeling met Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma te worden voortgezet in een dosering die voldoende is om de symptomen onder controle te houden; de bijnierfunctie zal zich binnen enkele dagen herstellen en kan worden gecontroleerd door bepaling van plasmacortisol.

In geval van overdosering na incidentele orale inname zijn op basis van de resultaten van dierproeven door azelastinehydrochloride veroorzaakte stoornissen van het centrale zenuwstelsel te verwachten (waaronder slaperigheid, verwardheid, coma, tachycardie en hypotensie). Deze aandoeningen moeten symptomatisch worden behandeld. Afhankelijk van de ingeslikte hoeveelheid wordt een maagspoeling aanbevolen. Er is geen tegengif bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Decongestiva en andere nasale preparaten voor lokaal gebruik, corticosteroïden/fluticason, combinaties, ATC-code: R01AD58.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Azelastine/Fluticasonpropionaat Basic Pharma bevat azelastinehydrochloride en fluticasonpropionaat. Deze stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen en vertonen synergistische effecten wat betreft de verbetering van symptomen van allergische rinitis en rinoconjunctivitis.

Fluticasonpropionaat

Fluticasonpropionaat is een synthetisch, trifluor-gesubstitueerd corticosteroïd met een zeer hoge affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en een krachtige ontstekingsremmende werking, bijvoorbeeld drie- tot vijfmaal krachtiger dan dexamethason in binding aan gekloonde humane glucocorticoïdreceptoren en in genexpressie-assays.

Azelastinehydrochloride

Azelastine, een ftalazinonderivaat, is geclassificeerd als een krachtige, langwerkende antiallergische verbinding met selectieve H₁-antagonistische, mestcel-stabiliserende en ontstekingsremmende eigenschappen. Gegevens uit *in-vivo*- (preklinisch) en *in-vitro*-onderzoek tonen aan dat azelastine de synthese of afgifte remt van de chemische mediators waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij de vroege en late stadia van allergische reacties, zoals leukotriënen, histamine, plaatjesactiverende factor (PAF) en serotonine.

Binnen 15 minuten na toediening wordt verlichting van de allergische symptomen in de neus waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid van azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray

In vier klinische onderzoeken onder volwassenen en adolescenten met allergische rinitis werd met azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray in een dosering van tweemaal daags één

verstuiving per neusgat een significante verbetering van de nasale symptomen (bestaande uit rinorroe, nasale congestie, niezen en jeukende neus) bereikt in vergelijking met placebo, azelastinehydrochloride alleen en fluticasonpropionaat alleen. Daarnaast werden oogklachten (bestaande uit jeuk, tranenvloed en roodheid van de ogen) en de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven van de patiënten (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) in alle vier onderzoeken significant verbeterd.

In vergelijking met een in de handel verkrijgbare fluticasonpropionaat neusspray werd met azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray significant eerder (3 dagen of meer) een substantiële verbetering van de symptomen (50% vermindering van de ernst van nasale symptomen) bereikt. Het statistisch significante effect van azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray ten opzichte van fluticasonpropionaat neusspray hield aan gedurende één jaar onderzoek onder patiënten met chronische aanhoudende allergische rinitis en niet-allergische/vasomotorische rinitis.

In een kameronderzoek naar blootstelling aan het ambrosia pollen allergeen werd 5 minuten na toediening van azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray de eerste statistisch significante verlichting van nasale symptomen waargenomen (vergeleken met placebo). 15 minuten na toediening van azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray meldde 60% van de patiënten een klinisch relevante vermindering van de symptoomscores met tenminste 30%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intranasale toediening van twee verstuivingen per neusgat (548 mcg azelastinehydrochloride en 200 mcg fluticasonpropionaat) was de gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie) piekplasmablootstelling (C_{max}) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml voor azelastine en $10,3 \pm 3,9$ pg/ml voor fluticasonpropionaat en was de gemiddelde totale blootstelling (AUC) 4217 ± 2618 pg/ml*uur voor azelastine en $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*uur voor fluticasonpropionaat. De mediane tijd tot piekblootstelling (t_{max}) na één dosering was 0,5 uur voor azelastine en 1,0 uur voor fluticasonpropionaat.

De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was ~50% verhoogd in vergelijking met een in de handel verkrijgbare fluticasonpropionaat neusspray. Wat betreft azelastine was de systemische blootstelling gelijk aan een in de handel gebrachte azelastine neusspray. Er waren geen aanwijzingen voor farmacokinetische interacties tussen azelastinehydrochloride en fluticasonpropionaat.

Distributie

Fluticasonpropionaat heeft een groot distributievolume in steady-state (ongeveer 318 liter). De plasma-eiwitbinding is 91%. Het distributievolume van azelastine is hoog, wat erop wijst dat distributie voornamelijk in de perifere weefsels plaatsvindt. De mate van eiwitbinding is 80-90%. Bovendien hebben beide geneesmiddelen een breed therapeutisch venster. Daarom zijn reacties ter verdringing van geneesmiddel onwaarschijnlijk.

Biotransformatie

Fluticasonpropionaat wordt snel uit de systemische circulatie geklaard, voornamelijk door afbraak in de lever tot een inactieve carbonzuurmetaboliet, via het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Ook ingeslikt fluticasonpropionaat ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme. Azelastine wordt via diverse CYP-isoenzymen, voornamelijk CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C19, omgezet in *N*-desmethylazelastine.

Eliminatie

De eliminatiesnelheid van intraveneus toegediend fluticasonpropionaat is lineair over het doseringsbereik van 250-1000 microgram en wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (CL=1,1 l/min). De piekplasmaconcentraties worden binnen 3-4 uur met ongeveer 98% verlaagd en alleen lage plasmaconcentraties werden geassocieerd met de terminale halfwaardetijd van 7,8 uur. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar (< 0,2%) en minder dan 5% in de vorm van de carbonzuurmetaboliet. De belangrijkste eliminatieroute is de uitscheiding van fluticasonpropionaat en zijn metabolieten in de gal. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd na één dosering azelastine is ongeveer 20-25 uur voor azelastine en ongeveer 45 uur voor de therapeutisch actieve metaboliet *N*-desmethylazelastine. Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de feces. De voortdurende uitscheiding van kleine hoeveelheden van de dosering in de feces wijst erop dat er mogelijk enterohepatische circulatie plaatsvindt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fluticasonpropionaat

De bevindingen in algemene toxicologische onderzoeken waren in overeenstemming met waarnemingen bij andere glucocorticoïden en worden geassocieerd met een buitensporige farmacologische activiteit. Het is niet aannemelijk dat deze bevindingen relevant zijn voor mensen die de aanbevolen nasale doseringen gebruiken, omdat deze tot een minimale systemische blootstelling leiden. In conventionele genotoxiciteitstesten zijn geen genotoxische effecten van fluticasonpropionaat waargenomen. Bovendien was in twee jaar durende inhalatieonderzoeken bij ratten en muizen geen behandelingsgerelateerde verhoging van de incidentie van tumoren. In dierproeven is aangetoond dat glucocorticoïden afwijkingen veroorzaken, waaronder een gespleten gehemelte en intra-uteriene groeiachterstand. Ook dit is waarschijnlijk niet relevant voor mensen die de aanbevolen nasale doseringen gebruiken, omdat deze tot een minimale systemische blootstelling leiden (zie rubriek 5.2).

Azelastinehydrochloride

Azelastinehydrochloride vertoonde geen sensibiliserend potentieel bij de cavia. Azelastine vertoonde geen genotoxisch potentieel in een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken en ook geen carcinogeen potentieel bij ratten of muizen. Bij mannetjes- en vrouwtjesratten veroorzaakte azelastine in orale doses van meer dan 3 mg/kg/dag een doseringsgerelateerde verlaging van de vruchtbaarheidsindex; tijdens onderzoeken naar chronische toxiciteit werden geen aan het middel gerelateerde veranderingen in de geslachtsorganen van mannetjes of vrouwtjes waargenomen; embryotoxische en teratogene effecten traden bij ratten, muizen en konijnen alleen op bij doseringen die voor het moederdier toxisch waren (bijvoorbeeld skeletafwijkingen werden bij ratten en muizen waargenomen bij doseringen van 68,6 mg/kg/dag).

Azelastinehydrochloride/fluticasonpropionaat neusspray

Intranasale toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen bij ratten gedurende maximaal 90 dagen en bij honden gedurende 14 dagen toonden geen nieuwe bijwerkingen aan in vergelijking met de afzonderlijke bestanddelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat

Glycerol

Microkristallijne cellulose (E460i)

Carmellose-natrium (E466)
Polysorbaat 80 (E433)
Benzalkoniumchloride
Fenylethylalcohol
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na openen: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag

Niet in de vriezer bewaren.
Houd altijd de beschermdop op het flesje.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurig, 20 ml glazen flesje (Type III) met een spray pomp en beschermdop van polyethyleen/polypropyleen/polyoxymethyleen/ethyleenvinylacetaat/roestvast staal. Minimaal vulgewicht 22,8 gram. Verpakkingsgrootte van 120 doseringen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134458

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 2025.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST