

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bileni, 137 mikrogrammi/50 mikrogrammi annuses ninasprei, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm suspensiooni sisaldab 1000 mikrogrammi aselastiinvesinikkloriidi ja 365 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

Üks pihustus (0,14 g) sisaldab 137 mikrogrammi aselastiinvesinikkloriidi (= 125 mikrogrammi aselastiini) ja 50 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

INN. *Fluticasonum, azelastinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks pihustus (0,14 g) sisaldab 0,014 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Ninasprei, suspensioon.

Valge, homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske hooajalise ja aastaringse allergilise riniidi sümptomaatiline ravi, kui monoteraapia kas intranasaalse antihistamiinikumi või glükokortikoidiga ei ole piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täieliku ravitoime saamiseks on vajalik regulaarne kasutamine.

Vältida kokkupuudet silmadega.

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Üks pihustus kumbagi ninasõõrmesse kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Alla 12-aastased lapsed

Bileni ninaspreid ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta selles vanusegrupis ei ole piisavalt andmeid.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad andmed kasutamise kohta neeru- ja maksakahjustusega patsientidel.

Ravi kestus

Bileni ninasprei sobib pikaajaliseks kasutamiseks.
Ravi kestus peaks vastama perioodile, mil ollakse eksponeeritud allergeenile.

Manustamisviis

Bileni ninasprei on mõeldud ainult nasaalseks manustamiseks.

Juhised kasutamiseks

Pihusti ettevalmistamine:

Enne kasutamist tuleb pudelit ligikaudu 5 sekundit õrnalt raputada, keerates seda üles ja alla ja seejärel eemaldada kaitsekork. Enne esmast kasutamist tuleb Bileni ninasprei töökorda seada, vajutades-vabastades pumpa 6 korda. Kui Bileni ninaspreid ei ole kasutatud kauem kui 7 päeva, tuleb see taastäita, vajutades pumba alla ning seejärel vabastades.

Pihusti kasutamine:

Raputage pudelit õrnalt 5 sekundit keerates seda üles ja alla ning eemaldage seejärel kaitsekork. Pärast nina puhtaksnuuskamist pihustatakse suspensiooni kumbagi ninasõõrmesse, hoides pead allapoole (vt joonist). Pärast kasutamist tuleb pihusti ots puhtaks pühkida ja kaitsekork tagasi asetada.



4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Turuletulekujärgselt on teatatud ravimite kliiniliselt olulistest koostoimetest flutikasoonpropionaati ja ritonaviiri saavatel patsientidel, mille tulemuseks on süsteemne kortikosteroididefekt, kaasa arvatud Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssumine. Seetõttu tuleb vältida flutikasoonpropionaadi ja ritonaviiri samaaegset kasutamist, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile on suurem kui kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4.5).

Ninna manustatavate kortikosteroidide süsteemsed toimed võivad ilmned eriti siis, kui määratakse suuri annuseid pikemaks perioodiks. Nende toimete ilmlemise tõenäosus on palju väiksem kui suukaudsetel kortikosteroididel ja need võivad patsienditi ja erinevate kortikosteroidpreparaatide korral erineda. Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi sündroomiga sarnased sümptomid, neerupealiste funktsiooni supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakt, glaukoom ja harvem rida psühholoogilisi või käitumuslikke toimeid, nagu nt psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).

Bileni ninasprei läbib ulatusliku esmase metabolismi, seetõttu patsientidel, kellel on raske maksahaigus, võib tõenäolisemalt suurened intranasaalselt kasutatava flutikasoonpropionaadi süsteemne ekspositsioon. See võib põhjustada sagedasemat süsteemsete kõrvaltoimete esinemist. Selliste patsientide ravimisel on vajalik ettevaatus.

Ravi nasaalsete kortikosteroididega soovitatust suuremate annusega võib põhjustada kliiniliselt olulist neerupealiste supressiooni. Kui on tõendeid soovitatust suuremate annuste kasutamisest, tuleks

kaaluda täiendavalt süsteemsete kortikosteroidide kasutamist stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide korral.

Üldiselt tuleks intranasaalse flutikasooni annust vähendada minimaalse koguseni, mis hoiab riniidi sümptomid efektiivselt kontrolli all. Katseid soovitatust kõrgemate annustega (vt lõik 4.2) ei ole Bileni'ga läbi viidud. Nagu kõikide intranasaalsete kortikosteroidide puhul, tuleb arvestada kortikosteroidide süsteemse kogukoormusega enne kui määrata samaaegne ravi mõnd teist tüüpi kortikosteroidiga.

Lastel, kes saavad nasaalseid kortikosteroide ettenähtud annustes, on täheldatud kasvupeetust. Kuna kasvuprotsess jätkub ka noorukieas on soovitatav jälgida kasvuprotsessi noorukitel, keda pikaajaliselt ravitakse nasaalsete kortikosteroididega. Kui kasv on aeglustunud, tuleks ravi üle vaadata eesmärgiga võimalusel vähendada nasaalsete kortikosteroidide annuseid väikseima annuseni, mis on vajalik efektiivseks sümptomite kontrollimiseks.

Kortiksteroidide süsteemsel ning paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või teisi nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjuseid, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvikaigused nagu tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Patsientide puhul, kellel esineb nägemismuutusi või kelle haigusloos esineb silmasisese rõhu suurenemist, glaukoomi ja/või katarakti, on vajalik hoolikas jälgimine.

Kui on põhjust arvata, et neerupealiste funktsioon on kahjustatud, tuleb olla ettevaatlik patsientide üleviimisel süsteemset steroidravilt Bileni ninaspreile.

Patsientidel, kellel on tuberkuloos, mõni ravimata infektsioon või kellel on olnud hiljuti nina või suu operatsioon või vigastus, tuleb kaaluda Bileni ninasprei ravi võimalikku kasu/riski suhet.

Nasaalsete õhuteede infektsioonide raviks tuleks kasutada antibakteriaalset või antimükootilist teraapiat, need aga ei kujuta endast konkreetset vastunäidustust raviks Bileni ninaspreiga.

Bileni sisaldab bensalkooniumkloriidi. Pikaajaline kasutamine võib põhjustada nina limaskesta turset.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flutikasoonpropionaat

Intranasaalsel manustamisel saavutatakse tavaolukorras flutikasoonpropionaadi madal plasmakontsentratsioon tulenevalt laiaulatuslikust esmasest metabolismist ja tsütokroomi P450 3A4 poolt vahendatud kõrgeast süsteemsest kliirensist soolestikus ja maksas. Seega on flutikasoonpropionaadi poolt vahendatud kliiniliselt oluliste koostoimete teke ebatõenäoline.

Ravimi koostoimete uuring tervetel vabatahtlikel on näidanud, et ritonaviir (tugevatoimeline tsütokroom P450 3A4 inhibiitor) võib oluliselt suurendada flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni, mille tulemusena väheneb märkimisväärselt seerumi kortisoolisisaldus. Turuletulekujärgselt on teatatud ravimite kliiniliselt olulistest koostoimetest intranasaalset või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati ja ritonaviiri saavatel patsientidel, mille tulemuseks on süsteemne kortikosteroidefekt. Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamisel peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemse toime suhtes.

Uuringud on näidanud, et teised tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid põhjustavad flutikasoonpropionaadi süsteemse toime ebaolulist (erütromütsiin) ja vähest (ketokonasool) tõusu ilma märgatava kortisooli seerumikontsentratsiooni vähenemiseta. Sellest hoolimata on ettevaatlikus

soovitav, kui samaaegselt manustatakse tugevaid tsütokroom P450 3A4 inhibiitoreid (nt ketokonasool), kuna võib tõusta flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon.

Aselastiinvesinikkloriid

Aselastiinvesinikkloriidi ninaspreiga ei ole spetsiifilisi koostoimeuringuid läbi viidud. On teostatud koostoimeuringuid suurte suukaudsete annustega. Siiski ei ole need asjakohased aselastiini ninasprei puhul, kui seda manustatakse soovituslikes nasaalsetes annustes, mille tulemusena on plasmakontsentratsioon oluliselt madalam. Sellele vaatamata peab olema ettevaatlik, kui manustatakse aselastiinvesinikkloriidi patsientidele, kes kasutavad samaaegselt rahusteid või kesknärvisüsteemi mõjutavaid ravimeid, sest sedatiivne toime võib tugevneda. Alkohool võib samuti seda toimet tugevdada (vt lõik 4.7).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Fertiilsust puudutavad andmed on piiratud (vt lõik 5.3).

Rasedus

Andmed aselastiinvesinikkloriidi ja flutikasoonpropionaadi kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud või puuduvad. Seetõttu võib Bileni ninaspreid raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas nasaalselt manustatud aselastiinvesinikkloriid/selle metaboliidid või flutikasoonpropionaat/selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Bileni ninaspreid tohib kasutada imetamise ajal vaid juhul, kui saadav kasu ületab potentsiaalse riski vastsündinule/imikule.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bileni ninasprei mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Üksikjuhtudel võib Bileni ninasprei kasutamisel ilmneda väsimust, roidumust, kurnatust, pearinglust või nõrkust, mis võivad olla põhjustatud ka haigusest endast. Nendel juhtudel võib olla häiritud autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime. Alkohool võib neid toimeid võimendada.

4.8 Kõrvaltoimed

Sageli võib manustamise järgselt esineda düsgeuusiast, toimeainepõhist ebameeldivat maitset (sageli vale manustamisviisi tõttu, nimelt manustamise ajal pea liiga taha kuklasse kallutamise tõttu).

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedustele. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

Väga sage (≥1/10)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)
Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)
Väga harv (<1/10000)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Sagedus	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Organsüsteemi klass						
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus, sh	

					anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem (näo- või keeleturse ja nahalööve), bronhospasm	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, düsgeusia (ebameeldiv maitse), ebameeldiv lõhn			Pearinglus, somnolentsus (uimasus, unisus)	
Silma kahjustused*					Glaukoom, silmasisese rõhu tõus, katarakt	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nina-verejooks		Nasaalne ebamugavustunne (k.a nasaalne ärritus, kipitus, sügelemine), aevastamine, ninakuivus, köha, kurgu kuivus, kurguärritus		Nina vaheseina perforatsioon**, limaskesta erosioon	Nina-haavandid
Seedetrakti häired				Suu-kuivus	Iiveldus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					Lööve, pruuritus, urtikaaria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					Väsimus (roidumus, kurnatus), nõrkus (vt lõik 4.7)	

* Intranasaaalse flutikasoonpropionaadi pikaajalise ravi järgselt täheldatud kõrvaltoimete arv on väga väike.

** Nina vaheseina perforatsioonist on teatatud pärast intranasaalset kortikosteroidravi.

Mõnedel nasaalsetel kortikosteroididel võivad avalduda süsteemsed toimed, eriti kui manustatakse suuri annuseid pika perioodi jooksul (vt lõik 4.4).

On teatatud kasvupeetuse esinemisest lastel, kes said nasaalseid kortikosteroide. Kasvupeetuse esinemine on võimalik ka noorukitel (vt lõik 4.4).

Harvadel juhtudel täheldati osteoporoosi esinemist, kui nasaalseid glükokortikoide manustati pikaajaliselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nasaalse manustamisviisi korral ei ole üleannustamisreaktsioone oodata.

Puuduvad andmed patsientidelt ägeda või kroonilise flutikasoonpropionaadi intranasaalse üleannustamise kohta.

2 milligrammi flutikasoonpropionaadi (10-kordne soovitatav ööpäevane annus) intranasaalne manustamine tervetele vabatahtlikele kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ei avaldanud toimet hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealise (HPA) telje funktsioonile.

Soovituslikest annustest suuremate annuste pikaajaline manustamine võib viia ajutise neerupealiste talituse allasurumiseni.

Selliste patsientide ravi Bileni ninaspreiga tuleks jätkata annustega, mis on piisavad sümptomite kontrollimiseks; neerupealiste funktsioon taastub mõne päeva jooksul ja on kontrollitav plasma kortisoolitaset mõõtes.

Tuginedes loomkatsete tulemustele võib juhuslikust suukaudsest sissevõtmisest tingitud üleannustamise korral oodata aselastiinvesinikkloriidi poolt põhjustatud kesknärvisüsteemi häired (sh uimasus, segasus, kooma, tahhükardia ja hüpotensioon).

Nende häirete ravi peab olema sümptomaatiline. Sõltuvalt allaneelatud ravimi kogusest on soovitatav maoloputus. Teadaolev vastumürk puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Tursevastased ained ja teised nasaalsed preparaadid paikseks kasutamiseks, kortikosteroidid/flutikasoon, kombinatsioonid, ATC-kood: R01AD58

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Bileni ninasprei sisaldab aselastiinvesinikkloriidi ja flutikasoonpropionaati, millel on erinev toimimisviis ja mis omavad sünergilist toimet allergilise riniidi ja rino-konjunktiviidi sümptomite paranemisele.

Flutikasoonpropionaat

Flutikasoonpropionaat on sünteetiline trifluoreeritud kortikosteroid, mis omab väga suurt afiinsust glükokortikoidretseptoriga ja on tugeva põletikuvastase toimega, nt 3...5 korda tugevam, kui deksametasoon inimese kloonitud glükokortikoidretseptoriga seondumise ja geeniekspressiooni analüüsis.

Aselastiinvesinikkloriid

Aselastiin, ftalasinooni derivaat, on pika toimeajaga allergiavastane ühend, millel on selektiivsed H₁-antagonisti, nuumrakke stabiliseerivad ja põletikuvastased omadused. Andmed prekliinilistest *in vivo* ja *in vitro* katsetest on näidanud, et aselastiin pärsib allergiliste reaktsioonide varajases ja hilises faasis osalevate mediaatorite (nt leukotrieenid, histamiin, trombotsüüte aktiveeriv faktor (*platelet-activating factor*, PAF) ja serotoniin) sünteesi või vabanemist.

Allergiliste ninasümptomite leevenemist täheldati 15 minutit pärast manustamist.

Bileni ninasprei

Neljas kliinilises uuringus allergilise riniidiga täiskasvanutel ja noorukitel vähendas Bileni ninasprei üks pihustus kumbagi ninasõõrmesse 2 korda ööpäevas oluliselt ninasümptomeid (sh rinorröa, ninakinnisus, aevastamine ja ninasügelus) võrreldes platseebo, ainult aselastiinvesinikkloriidi ja ainult flutikasoonpropionaadiga. See parandas kõigis neljas uuringus märkimisväärselt okulaarseid sümptomeid (sh sügelemine, pisaravool ja silmade punetus) ja patsientide haigusega seonduvat

elukvaliteeti (rinokonjunktiviidi elukvaliteedi küsimustik – *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ).

Võrdluses turustatud flutikasoonpropionaadi ninaspreiga saavutati Bileni ninaspreiga oluline sümptomite leevenemine (50% ninasümptomite raskusastme vähenemine) oluliselt varem (3 päeva ja rohkem). Bileni ninasprei flutikasoonpropionaadist parem toime säilis kroonilise püsiva allergilise riniidi ja mitteallergilise/vasomotoorse riniidiga patsientidel kogu ühe-aastase uuringu vältel.

Pujulehise ambroosia allergeenide ekspositsioonikambri uuringus täheldati esmast statistiliselt olulist ninasümptomite leevendumist 5 minutit pärast Bileni ninasprei manustamist (võrreldes platseeboga). 15 minutit pärast Bileni manustamist teatati 60% patsientidest kliiniliselt olulisest sümptomite skoori vähenemisest (vähemalt 30%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bileni ninasprei ninasisesel manustamisel kaks pihustust ühte ninasõõrmesse (548 mikrogrammi aselastiinvesinikkloriidi ja 200 mikrogrammi flutikasoonpropionaati), oli aselastiini keskmine (\pm standardhälve) maksimaalne kontsentratsioon plasmal (C_{\max}) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml ja flutikasoonpropionaadil $10,3 \pm 3,9$ pg/ml ning keskmine üldine ekspositsioon (AUC) oli aselastiinil 4217 ± 2618 pg/ml * h kohta ja flutikasoonpropionaadil $97,7 \pm 43,1$ pg/ml * h kohta. Ühekordse manustamisel oli aja mediaan maksimaalse kontsentratsioonini (T_{\max}) 0,5 tundi aselastiini ja 1,0 tundi flutikasoonpropionaadi puhul.

Flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon oli tõusnud ~50% võrreldes Bileni ninaspreid müügil olevate flutikasoonpropionaadi ninaspreidega. Bileni ninasprei aselastiini plasmakontsentratsioon oli võrdne müügil olevate aselastiini ninaspreidega. Aselastiinvesinikkloriidi ja flutikasoonpropionaadi vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kohta tõendid puuduvad.

Jaotumine

Flutikasoonpropionaadil on tasakaalukontsentratsiooni korral suur jaotusruumala (ligikaudu 318 liitrit). Seonduvus plasmavalkudega on 91 %.

Aselastiini jaotusruumala on suur, jaotudes valdavalt perifeersetesse kudedesse. Plasmavalkudega seonduvus on 80...90 %. Lisaks on mõlemal ravimil lai terapeutiline aken. Seetõttu on ravimi väljatõrjumise reaktsioonid ebatõenäolised.

Biotransformatsioon

Flutikasoonpropionaat eemaldatakse süsteemsest vereringest kiiresti, peamiselt metaboliseeritakse see maksas inaktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 vahendusel. Allaneelatud flutikasoonpropionaat allub samuti ulatuslikult esmasele maksapassaažile. Aselastiin metaboliseeritakse N-desmetüülaselastiiniks läbi erinevate CYP isoensüümide, peamiselt CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C19.

Eritumine

Intravenoosselt manustatud flutikasoonpropionaadi eliminatsiooni kiirus on lineaarne annusevahemikus 250...1000 mikrogrammi ja seda iseloomustab kõrge plasmakliirens ($CL=1,1$ l/min). Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid langevad 3...4 tunni jooksul ligikaudu 98% ja ainult madal plasmakontsentratsioon seostus lõpliku poolväärtusajaga 7,8 tundi. Flutikasoonpropionaadi renaalne kliirens ei ole märkimisväärne (<0,2%) ja vähem kui 5% karboksüülhappe metaboliidina.

Flutikasoonpropionaat ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapi kaudu.

Pärast aselastiini ühekordse annuse manustamist on plasma eliminatsiooni poolväärtusajad aselastiinil ligikaudu 20...25 tundi ja terapeutiliselt aktiivsel metaboliidil N-desmüütaselastiinil 45 tundi.

Eritumine toimub peamiselt roojaga. Väikeste koguste pikaajaline eritumine väljaheitega viitab mõningasele võimalikule enterohepaatilisele ringele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Flutikasoonpropionaat

Üldise toksilisuse uuringute leiud on sarnased nendega, mida täheldati teiste glükokortikoidide puhul ja need on seotud farmakoloogilise toime tugevnemisega. Need leiud ei ole inimesele soovitatavate nasaalsete annuste kasutamisel tõenäoliselt olulised, sest selle tulemusel tekkiv süsteemne ekspositsioon on minimaalne. Tavapärastes genotoksilisuse testides ei täheldatud flutikasoonpropionaadi genotoksilist toimet. Lisaks ei esinenud kaheaastases rottide ja hiirtega läbi viidud inhalatsiooni uuringus raviga seotud kasvajate esinemissageduse tõusu. Loomkatsetes on glükokortikoidid tekitanud väärendeid, sh suulaelõhe ja emakasisese kasvu peetus. Taaskord ei ole ka see inimesele oluline leid, sest inimesele soovitatavate nasaalsete annuste kasutamisel tekkiv süsteemne ekspositsioon on minimaalne (vt lõik 5.2).

Aselastiinvesinikkloriid

Merisigadel ei põhjustanud aselastiinvesinikkloriid sensibiliseerumist. *In vivo* ja *in vitro* katsetes ei täheldatud aselastiinil genotoksilist toimet ega kartsinogeenset toimet rottidele ega hiirtele. Aselastiini suukaudne manustamine isastele ja emastele rottidele rohkem kui 3 mg/kg ööpäevas põhjustas annusest sõltuvat viljakuse vähenemist. Vaatamata sellele ei leitud isastel ega emastel rottidel läbiviidud toksilisuse uuringutes aselastiinist põhjustatud muutusi reproduktiivorganites. Kuid rottidel, hiirtel ja küülikutel põhjustasid emasloomale toksilised annused embrüotoksilist ja teratogeenset toimet (näiteks alates annusest 68,6 mg/kg ööpäevas tekkisid skeleti väärendud nii hiirtel kui rottidel).

Bileni ninasprei

Rottidel kuni 90 päeva ja koertel kuni 14 päeva kestnud intranasaalse korduvannusega toksilisuse uuringutes ei tekitanud Bileni ninasprei kasutamine uusi kõrvaltoimeid võrrelduna üksikkomponentide kasutamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
Glütserool
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkarmelloos
Polüsorbaat 80
Bensalkooniumkloriid
Fenüületüülalkohol
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

10 ml pudel, milles on 6,4 g suspensiooni: 18 kuud
25 ml pudel, milles on 23 g suspensiooni: 2 aastat

Pärast pudeli esmakordset avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I merevaigukollane klaaspudel, millele on kinnitatud spreipump, polüpropüleenist aplikaator (annustaja) ja tolmukaitse.

Pakendi suurused:

1 pudel (10 ml) sisaldab 6,4 g suspensiooni (vähemalt 28 pihustust).

1 pudel (25 ml) sisaldab 23 g suspensiooni (vähemalt 120 pihustust).

Multipakend 64 g (10 pudelit x 6,4 g) ninasprei suspensiooni.

Multipakend 69 g (3 pudelit x 23 g) ninasprei suspensiooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Meda Pharma
Mūkusalas 101
Rīga LV-1004
Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBER

808413

9. ESMASE MÜÜGILOA VĀLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPĀEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.03.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LĀBIVAATAMISE KUUPĀEV

Detsember 2020