

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azaneson, (137 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram zawiesiny zawiera 1000 mikrogramów azelastyny chlorowodorku i 365 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Jedna dawka aerozolu (0,14 g) dostarcza 137 mikrogramów azelastyny chlorowodorku (= 125 mikrogramów azelastyny) i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna dawka aerozolu (0,14 g) dostarcza 0,014 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, zawiesina.

Biała, jednorodna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodzenie objawów sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli stosowanie innych, podawanych donosowo produktów leczniczych, zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid, uważa się za niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Aby leczenie przyniosło największe korzyści, produkt musi być stosowany regularnie.

Należy unikać kontaktu z oczami.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)

Jedna dawka rozpylona w każdym otworze nosowym dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt leczniczy Azaneson nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Czas trwania leczenia

Azaneson aerozol do nosa może być stosowany długotrwale.

Czas trwania leczenia powinien odpowiadać okresowi narażenia na kontakt z alergenami.

Sposób podawania

Azaneson aerozol do nosa jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego.

Przed każdym użyciem delikatnie wstrząsnąć butelką, wykonując ruch do góry i w dół.

Przed podaniem pierwszej dawki należy przygotować aerozol do nosa, wciskając pompkę siedem razy (aż do uzyskania jednolitego rozpylenia aerozolu). Jeśli aerozol do nosa nie był stosowany przez ponad tydzień, przed następnym użyciem należy ponownie przygotować aerozol do nosa poprzez trzykrotne naciśnięcie pompki, aż do zaobserwowania równomiernego rozpylenia aerozolu.

Po wydmuchaniu nosa, zawieszinę należy rozpylić jeden raz w każdym otworze nosowym, trzymając głowę pochyloną w dół.

Po każdym użyciu końcówkę dozownika i wieczko ochronne należy przetrzeć czystą i suchą chusteczką.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących flutykazonu propionian i rytonawir zgłaszano klinicznie istotne interakcje, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy. Z tego względu należy unikać stosowania flutykazonu propionianu jednocześnie z rytonawirem, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przeważają nad ryzykiem związanym z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza gdy są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest znacznie mniejsze niż w przypadku leczenia kortykosteroidami doustnymi. Działania te mogą się różnić u poszczególnych pacjentów oraz w zależności od zastosowanego produktu kortykosteroidowego. Możliwe działania ogólnoustrojowe mogą obejmować: zespół Cushinga, objawy cushingoidalne, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej zaburzenia psychiczne lub zaburzenia zachowania, w tym nadpobudliwość psychomotoryczną, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).

Produkt leczniczy Azaneson podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego istnieje prawdopodobieństwo zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na

flutykazonu propionian po podaniu donosowym u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Może to wiązać się z większą częstością występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia tych pacjentów.

Leczenie kortykosteroidami podawanymi donosowo w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do istotnego klinicznie zahamowania czynności nadnerczy. Jeśli cokolwiek wskazuje na to, że produkt leczniczy stosowano w dawkach większych niż zalecane, należy rozważyć włączenie dodatkowych kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresie stresu, czy w czasie planowego zabiegu chirurgicznego.

Na ogół dawkę podawanych donosowo produktów leczniczych zawierających flutykazon należy zmniejszyć do najmniejszej dawki umożliwiającej dalsze skuteczne opanowanie objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Nie sprawdzano skutków stosowania produktu leczniczego Azaneson w dawkach większych niż zalecane (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów podawanych donosowo, należy wziąć pod uwagę całkowite obciążenie organizmu, jeśli jednocześnie zalecone jest przyjmowanie kortykosteroidów w innej postaci.

Istnieją doniesienia dotyczące opóźnienia tempa wzrostu u dzieci przyjmujących kortykosteroidy podawane donosowo w zarejestrowanych dawkach. Ponieważ młodzież także rośnie, zaleca się regularną kontrolę wzrostu również u młodzieży, długotrwale stosujących kortykosteroidy podawane donosowo. W przypadku stwierdzenia opóźnienia tempa wzrostu należy zrewidować leczenie pod kątem możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu podawanego donosowo do dawki najmniejszej, umożliwiającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów.

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), które notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Ścisła kontrola jest zalecana u pacjentów, u których odnotowano zmianę widzenia albo w przeszłości rozpoznano podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskrę i (lub) zaćmę.

Jeśli istnieje jakikolwiek powód, aby przypuszczać, że u pacjenta występują zaburzenia czynności nadnerczy, należy zachować ostrożność, zmieniając leczenie steroidami podawanymi ogólnie na terapię produktem Azaneson.

U pacjentów chorych na gruźlicę, z nieleczonym zakażeniem dowolnego rodzaju albo po niedawno przeprowadzonej operacji lub po niedawnym urazie nosa albo jamy ustnej należy określić potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka, wynikającego z leczenia produktem Azaneson.

Zakażenia przewodów nosowych należy leczyć, podając leki przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze; nie stanowią one jednak specjalnego przeciwwskazania do leczenia produktem Azaneson.

Produkt Azaneson zawiera chlorek benzalkoniowy. Długotrwale stosowanie może powodować obrzęk błony śluzowej nosa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Flutykazonu propionian

W zwykłych warunkach po donosowym podaniu flutykazonu propionianu jego stężenie w osoczu jest małe ze względu na znaczny stopień metabolizmu pierwszego przejścia i wysoki wskaźnik klirensu ogólnoustrojowego, w którym pośredniczy cytochrom P450 3A4 obecny w jelitach i wątrobie. W związku z tym wystąpienie znaczących klinicznie interakcji flutykazonu propionianu z innymi lekami jest mało prawdopodobne.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników dotyczącym interakcji z innymi lekami wykazano, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu P450 3A4) może spowodować znaczne zwiększenie stężenia flutykazonu propionianu w osoczu i w rezultacie znaczne zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano znaczące klinicznie interakcje u pacjentów przyjmujących donosowo lub wziewnie flutykazonu propionian i rytonawir, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów. Należy spodziewać się, że jednoczesne leczenie innymi inhibitorami CYP 3A4, w tym produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, również zwiększa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko związane z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów. W takim przypadku pacjentów należy obserwować w zakresie ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

W badaniach wykazano, że inne inhibitory cytochromu P450 3A4 powodują nieistotne (erytromycyna) i niewielkie (ketokonazol) zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian, bez znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4 (np. ketokonazolu) ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian.

Azelastyny chlorowodorek

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji azelastyny chlorowodorku w postaci aerozolu do nosa. Przeprowadzono natomiast badania interakcji po podaniu leku doustnie w dużych dawkach. Jednak ich wyniki nie mają żadnego znaczenia w przypadku azelastyny w postaci aerozolu do nosa, ponieważ po podaniu leku donosowo w zalecanych dawkach ekspozycja ogólnoustrojowa jest znacznie mniejsza. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas podawania azelastyny chlorowodorku pacjentom przyjmującym jednocześnie leki uspokajające lub leki działające na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na możliwość nasilenia działania uspokajającego. Alkohol może również nasilać to działanie (patrz punkt 4.7).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania azelastyny chlorowodorku i flutykazonu propionianu u kobiet w okresie ciąży. W związku z tym produkt Azaneson powinien być stosowany w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy podawany donosowo azelastyny chlorowodorek i jego metabolity lub flutykazonu propionian i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego produkt Azaneson można stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla noworodka lub niemowlęcia.

Płodność

Istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Azaneson wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania produktu Azaneson mogą wystąpić uczucie zmęczenia, znużenie, wyczerpanie, zawroty głowy lub osłabienie, które mogą być również spowodowane przez samą chorobę. W takich przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Alkohol również może nasilać to działanie.

4.8 Działania niepożądane

Często po podaniu produktu mogą wystąpić zaburzenia smaku, czyli swoiste dla danej substancji uczucie nieprzyjemnego smaku w ustach (często z powodu niewłaściwego podawania, a mianowicie w wyniku zbyt dużego odchylenia głowy do tyłu podczas podawania).

Działania niepożądane wymienione są poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów						
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy lub języka i wysypka), skurcz oskrzeli	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak), nieprzyjemny zapach			Zawroty głowy, senność	

Częstość występowania	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów						
<i>Zaburzenia oka*</i>					Jaskra, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Krwawienie z nosa		Uczucie dyskomfortu w jamie nosowej (w tym podrażnienie, pieczenie, swędzenie), kichanie, suchość jamy nosowej, kaszel, suchość w gardle, podrażnienie gardła		Perforacja przegrody nosowej**, nadżerka błony śluzowej	Owrozdzenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				Suchość w jamie ustnej	Nudności	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Wysypka, świąd, pokrzywka	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					Uczucie zmęczenia (znużenie, wyczerpanie), osłabienie (patrz punkt 4.7)	

* Odnotowano bardzo niewielką liczbę spontanicznych zgłoszeń po długotrwałym stosowaniu flutykazonu propionianu podawanego donosowo.

** Zgłaszano przypadki perforacji przegrody nosowej po zastosowaniu kortykosteroidów podawanych donosowo.

Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, szczególnie gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres (patrz punkt 4.4).

Istnieją doniesienia dotyczące opóźnienia wzrostu u dzieci otrzymujących kortykosteroidy podawane donosowo. Opóźnienie wzrostu możliwe jest również u młodzieży (patrz punkt 4.4).

W rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy były podawane donosowo przez długi czas.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po donosowym podaniu nie przewiduje się możliwości wystąpienia reakcji typowych dla przedawkowania.

Brak dostępnych danych od pacjentów dotyczących skutków ostrego lub przewlekłego przedawkowania flutykazonu propionianu podawanego donosowo.

Flutykazonu propionian podawany donosowo zdrowym ochotnikom w dawce wynoszącej 2 miligramy (10-krotnie przekraczającej zalecaną dawkę dobową) dwa razy na dobę przez siedem dni nie wpływał na czynność osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (PPN).

Podawanie leku w dawkach większych niż zalecane przez dłuższy czas może prowadzić do czasowego zahamowania czynności kory nadnerczy. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie produktem Azaneson w dawce wystarczającej do opanowania objawów; czynność kory nadnerczy powróci do normy w ciągu kilku dni, co można sprawdzić, oznaczając stężenie kortyzolu w osoczu.

Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach stwierdzono, że w razie przedawkowania po przypadkowym podaniu doustnym, można spodziewać się wystąpienia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (w tym senności, splątania, śpiączki, tachykardii i niedociśnienia) spowodowanych działaniem azelastyny chlorowodoru. Zaburzenia te należy leczyć objawowo. W zależności od połkniętej ilości produktu zaleca się płukanie żołądka. Nie jest znana odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki obkurczające naczynia krwionośne i inne preparaty donosowe do stosowania miejscowego, preparaty złożone kortykosteroidy, flutykazon, kod ATC: R01AD58.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Azaneson zawiera azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, które różnią się mechanizmem działania i wykazują działanie synergistyczne w zakresie łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek.

Flutykazonu propionian

Flutykazonu propionian jest syntetycznym kortykosteroidem trójfluorowanym, cechującym się bardzo dużym powinowactwem do receptora glikokortykoidowego i wykazującym silne działanie przeciwzapalne, tj. 3-5-krotnie silniejsze niż deksametazon w badaniach siły wiązania ze sklonowanym ludzkim receptorem glikokortykoidowym i testach ekspresji genów.

Azelastyny chlorowodorek

Azelastyna, pochodna ftalazynonu, jest klasyfikowana jako silny, długo działający związek przeciwalergiczny o właściwościach selektywnego antagonisty receptora H₁, stabilizujących mastocyty oraz przeciwzapalnych. Dane z badań *in vivo* (przedklinicznych) i *in vitro* pokazują, że azelastyna hamuje syntezę lub uwalnianie mediatorów chemicznych związanych z wczesną i późną fazą reakcji alergicznych, np. leukotrienów, histaminy, czynnika aktywującego płytki krwi (PAF, ang. *platelet-activating factor*) i serotoniny.

Zmniejszenie nosowych objawów alergii obserwuje się w ciągu 15 minut po podaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania azelastyny chlorowodorku + propionianu flutykazonu w aerozolu

W 4 badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa podanie jednej dawki aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie objawów dotyczących nosa (w tym wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo, samym azelastyny chlorowodorkiem i samym flutykazonu propionianem. We wszystkich 4 badaniach stwierdzono znaczące zmniejszenie objawów dotyczących oczu (w tym świąd, łzawienie i zaczerwienienie oczu), a także poprawę związanej z chorobą jakości życia pacjentów (Kwestionariusz jakości życia w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek, ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ*).

W porównaniu z dostępnym w obrocie flutykazonu propionianem w aerozolu do nosa, stosując aerozol do nosa zawierający azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, uzyskano znaczące zmniejszenie objawów (zmniejszenie nasilenia objawów dotyczących nosa o 50%) istotnie wcześniej (w ciągu 3 i więcej dni). Istotnie statystycznie wyniki działania aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian w stosunku do flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa utrzymywały się przez cały czas trwania prowadzonego przez rok badania u pacjentów z przewlekłym utrzymującym się alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i niealergicznym lub naczynioruchowym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W badaniu w komorze ekspozycyjnej na alergen pyłku ambrozji pierwsze statystycznie istotne zmniejszenie objawów dotyczących nosa zaobserwowano w 5. minucie od podania aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian (w porównaniu z placebo). W 15. minucie od podania aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, 60% pacjentów zgłaszało istotną klinicznie ocenę zmniejszenia objawów o co najmniej 30%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu donosowym dwóch dawek aerozolu zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian do każdego otworu nosowego (548 mikrogramów azelastyny chlorowodoru i 200 µg propionianu flutykazonu) średnia wartość ($\pm$ odchylenie standardowe) maksymalnego stężenia w osoczu ($C_{\max}$) wyniosła $194,5 \pm 74,4$ pg/mL w przypadku azelastyny i $10,3 \pm 3,9$ pg/mL w przypadku flutykazonu propionianu, natomiast średnia całkowita ekspozycja (pole pod krzywą stężenia od czasu, AUC) na azelastynę wyniosła 4217 ± 2618 pg/mL*godz., a na flutykazonu propionian - $97,7 \pm 43,1$ pg/mL*godz. Mediana czasu upływającego do momentu osiągnięcia maksymalnego stężenia ($t_{\max}$) po podaniu pojedynczej dawki wyniosła 0,5 godziny dla azelastyny i 1,0 godzinę dla flutykazonu propionianu.

Po podaniu aerozolu do nosa, zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była o około 50% większa niż po zastosowaniu dostępnego w obrocie produktu flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa. Poziom ekspozycji ogólnoustrojowej na azelastynę był porównywalny po podaniu aerozolu do nosa, zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian i dostępnego w obrocie produktu leczniczego, zawierającego azelastynę w postaci aerozolu do nosa. Nic nie wskazywało na występowanie interakcji farmakokinetycznych między chlorowodorkiem azelastyny a flutykazonu propionianem.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji flutykazonu propionianu w stanie stacjonarnym jest duża (około 318 litrów). Związek wiąże się w 91% z białkami osocza.

Objętość dystrybucji azelastyny jest duża, co wskazuje na to, że przeważa dystrybucja w tkankach obwodowych. Z białkami związek ten wiąże się w 80–90%. Ponadto obydwa związki cechują się szerokim indeksem terapeutycznym. W związku z tym mało prawdopodobne jest zjawisko wypierania jednego leku przez drugi.

Metabolizm

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego, głównie w wyniku zachodzących w wątrobie przemian metabolicznych do nieczynnego metabolitu kwasu karboksylowego przy udziale enzymu CYP3A4 układu cytochromu P450. Flutykazonu propionian podany doustnie również podlega w znacznym stopniu przemianom metabolicznym pierwszego przejścia. Azelastyna jest metabolizowana do *N*-desmetyloazelastyny przy udziale różnych izoenzymów CYP, głównie CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19.

Eliminacja

Szybkość eliminacji flutykazonu propionianu podanego dożylnie jest liniowa w przedziale dawek wynoszącym 250-1000 mikrogramów i charakteryzuje się dużym wskaźnikiem klirensu osoczowego ($Cl=1,1$ L/min). Maksymalne stężenie w osoczu zmniejsza się o około 98% w ciągu 3-4 godzin, a tylko w przypadku małych wartości stężeń w osoczu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,8 godziny. Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest nieistotny ($<0,2\%$), a w przypadku metabolitu kwasu karboksylowego wynosi poniżej 5%. Główną drogą eliminacji jest wydalanie flutykazonu propionianu i jego metabolitów z żółcią.

Po podaniu pojedynczej dawki azelastyny okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 20-25 godzin dla azelastyny i około 45 godzin dla czynnego terapeutycznie metabolitu *N*-desmetyloazelastyny. Związek wydalaný jest głównie z kałem. Długotrwała obecność w wydalonym kale niewielkich ilości podanej dawki wskazuje na możliwość krążenia jelitowo-wątrobowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Flutykazonu propionian

Wyniki ogólnych badań toksykologicznych były zbliżone do obserwowanych w przypadku innych glikokortykosteroidów i są związane z nadmierną aktywnością farmakologiczną. Fakt ten prawdopodobnie nie ma znaczenia u ludzi przyjmujących produkt donosowo w zalecanych dawkach, gdyż w tym przypadku poziom ekspozycji ogólnoustrojowej jest minimalny. W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności nie odnotowano żadnych działań genotoksycznych flutykazonu propionianu. Ponadto, w trwających dwa lata badaniach dotyczących podawania produktu drogą wziewną u myszy i szczurów, nie obserwowano związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe, w tym rozszczep podniebienia i zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego. Fakt ten prawdopodobnie również nie ma znaczenia u ludzi przyjmujących produkt donosowo w zalecanych dawkach, gdyż w tym przypadku poziom ekspozycji ogólnoustrojowej jest minimalny (patrz punkt 5.2).

Azelastyny chlorowodorek

Nie wykazano właściwości uczulających azelastyny chlorowodorku u świnek morskich. Po wykonaniu szeregu badań *in vitro* oraz *in vivo* u myszy i szczurów nie wykazano potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego. U samic i samców szczurów azelastyna podawana doustnie w dawkach większych niż 3 mg/kg na dobę powodowała zależne od dawki zmniejszenie wskaźnika płodności; podczas badań toksyczności przewlekłej nie stwierdzono żadnych związanych z podawaną substancją zmian w narządach rozrodczych u osobników płci męskiej i żeńskiej, aczkolwiek u szczurów, myszy i królików wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne jedynie w przypadku podawania dawek toksycznych dla matki (na przykład obserwowano wady rozwojowe układu kostnego u myszy i szczurów, jeśli zwierzętom podawano dawki wynoszące 68,6 mg/kg na dobę).

Aerozol do nosa zawierający azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian

Trwające do 90 dni u szczurów i 14 dni u psów badania toksyczności po wielokrotnym podaniu donosowym aerozolu do nosa zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian nie wykazały żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z tymi, które obserwowano po zastosowaniu poszczególnych składników produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Glicerol
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Karmeloza sodowa (E466)
Polisorbat 80 (E433)
Benzalkoniowy chlorek
Alkohol fenyloetylowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Zawsze nakładać wieczko ochronne

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III o pojemności 20 ml z pompką dozującą z PE/PP/POM/EVA/stal nierdzewna i wieczkiem ochronnym, zawierająca minimum 22,8 g (co najmniej 120 dawek) zawiesziny, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

tel. (42) 22-53-100

e-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28595

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO