CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna dawka (0,14 g) dostarcza 137 mikrogramów azelastyny chlorowodorku (co odpowiada 125 mikrogramom azelastyny) i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna dawka (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 do prawie białej, 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 zawierających tylko lek przeciwhistaminowy lub glikokortykosteroid uważa się za niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Aby uzyskać pełne korzyści z leczenia, konieczne jest regularne stosowanie.

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
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Libara 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
Libara może być stosowany długotrwale.
Czas trwania leczenia powinien odpowiadać okresowi narażenia na kontakt z alergenami.

Sposób podawania
Libara przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego.

Instrukcja stosowania

Przygotowanie aerozolu:
Przez około 5 sekund delikatnie wstrząsać butelkę, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć nasadkę ochronną. Przed zastosowaniem po raz pierwszy produktu leczniczego Libara należy napełnić pompkę, wciskając ją i puszczając 6 razy. Jeśli Libara nie był stosowany przez dłużej niż 7 dni, należy ponownie napełnić pompkę, wciskając ją i puszczając jeden raz.

Stosowanie aerozolu:
Przez około 5 sekund delikatnie wstrząsać butelkę, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć nasadkę ochronną.
Po wydmuchaniu nosa, zawiesinę należy rozpylić jeden raz w każdym otworze nosowym, trzymając głowę lekko pochyloną w dół (patrz rysunek). Po zastosowaniu aerozolu, końcówkę dozownika należy wytrzeć i z powrotem umieścić na niej nasadkę ochronną.



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

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania u pacjentów przyjmujących flutykazonu propionian i rytonawir znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów, w tym objawy zespołu 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 stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest znacznie mniejsze niż w przypadku leczenia kortykosteroidami doustnymi i mogą się różnić u poszczególnych pacjentów i po zastosowaniu różnych produktów kortykosteroidowych. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, objawy cushingoidalne, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra oraz rzadziej

zaburzenia psychiczne i zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Produkt leczniczy Libara podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia, dlatego istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu flutykazonu propionianu donosowo u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Może to wiązać się z częstszym występowaniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia u tych pacjentów.

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

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

Zgłaszano zahamowanie wzrostu u dzieci przyjmujących kortykosteroidy podawane donosowo w zalecanych dawkach. Zaleca się regularną kontrolę tempa wzrostu u dzieci jak również u młodzieży, długotrwale stosujących kortykosteroidy podawane donosowo. W przypadku stwierdzenia zahamowania tempa wzrostu należy zweryfikować leczenie pod kątem możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu podawanego donosowo do najmniejszej dawki umożliwiającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów.

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, 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 (*ang. central serous chorioretinopathy, CSCR*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

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

Jeśli istnieją jakiekolwiek powody skłaniające do przypuszczenia, że u pacjenta występują zaburzenia czynności nadnerczy, należy zachować ostrożność, zmieniając leczenie steroidami podawanymi ogólnie na terapię produktem leczniczym Libara.

U pacjentów chorych na gruźlicę, z nieleczonym zakażeniem dowolnego rodzaju albo po niedawno przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym lub po niedawnym urazie nosa albo jamy ustnej, należy określić stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka wynikających z leczenia produktem Libara.

Zakażenia przewodów nosowych należy leczyć stosując leki przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze; nie stanowią one jednak specjalnego przeciwwskazania do leczenia produktem leczniczym Libara.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Libara zawiera chlorek benzalkoniowy. Może on powodować obrzęk błony śluzowej nosa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach po donosowym podaniu flutykazonu propionianu jego stężenie w osoczu jest małe z powodu znacznego stopnia metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego wskaźnika klirensu ogólnoustrojowego, w którym pośredniczy cytochrom P450 3A4 obecny w jelitach i wątrobie. Z tego powodu mało prawdopodobne jest wystąpienie znaczących klinicznie interakcji flutykazonu propionianu z innymi lekami.

W przeprowadzonym z udziałem zdrowych uczestników badaniu 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. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących drogą wziewną lub donosowo flutykazonu propionian i rytonawir zgłaszano przypadki występowania znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami, w wyniku których ujawniły się ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów. Spodziewane jest również zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia innymi inhibitorami CYP 3A4, w tym produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat. Należy unikać takich skojarzeń, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko związane z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów, w takim przypadku należy pacjentów 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 wyraźnego 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 interakcji azelastyny chlorowodorku w postaci aerozolu do nosa. Przeprowadzono natomiast badania interakcji po doustnym podaniu leku 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 w przypadku podawania azelastyny chlorowodorku pacjentom przyjmującym jednocześnie leki uspokajające lub leki działające na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na możliwość nasilenia działania uspokajającego. Alkohol również może 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 ciąży. Z tego względu produkt Libara należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy podawany donosowo azelastyny chlorowodorek i jego metabolity lub flutykazonu propionian i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego produkt leczniczy Libara należy stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla noworodka lub niemowlęcia (patrz punkt 5.3).

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Libara wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Często po podaniu mogą wystąpić zaburzenia smaku, specyficzny dla substancji nieprzyjemny smak (często z powodu niewłaściwego stosowania, to znaczy 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 (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania **Klasyfikacja układów i narządów**	***Bardzo często***	***Często***	***Niezbyt często***	***Rzadko***	***Bardzo rzadko***	***Częstość nieznana***
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy lub języka i wysypka skórna), skurcz oskrzeli	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak), nieprzyjemny zapach			Zawroty głowy, senność (nadmierna senność, ospałość)	
Zaburzenia oka*					Jaskra, wzrost ciśnienia wewnątrzgałko-wego, zaćma	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa		Uczucie dyskomfortu w jamie nosowej (w tym podrażnienie, pieczenie, swędzenie), kichanie, suchość jamy		Perforacja przegrody nosowej**, nadżerka błony śluzowej	Owrzodzenie błony śluzowej nosa

			nosowej, kaszel, suchość w gardle, podrażnienie gardła			
Zaburzenia żołądka i jelit				Suchość w jamie ustnej	Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Wysypka, świąd, pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					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.

Mogą wystąpić ogólnoustrojowych działań niektórych kortykosteroidów podawanych donosowo, zwłaszcza gdy stosowane są w dużych dawkach przez dłuższy okres (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież
Istnieją doniesienia dotyczące zahamowania wzrostu u dzieci przyjmujących kortykosteroidy podawane donosowo. U młodzieży również możliwe jest zahamowanie wzrostu (patrz punkt 4.4).

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 wystąpienia reakcji typowych dla przedawkowania. Brak danych od pacjentów dotyczących skutków ostrego lub przewlekłego przedawkowania flutykazonu propionianu podawanego donosowo.

Podawany donosowo zdrowym ochotnikom flutykazonu propionian w dawce wynoszącej 2 miligramy (10 razy większej od zalecanej dawki dobowej) dwa razy na dobę przez siedem dni nie wpływał na czynność osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (HPA).

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

Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach stwierdzono, że w przypadku przedawkowania po przypadkowym podaniu doustnym można spodziewać się wystąpienia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (w tym senności, splątania, śpiączki, tachykardii i niedociśnienia tętniczego) spowodowanych działaniem azelastyny chlorowodorku.
Zaburzenia te należy leczyć objawowo. Zaleca się płukanie żołądka w zależności od połkniętej ilości produktu. 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 zawierające kortykosteroidy, flutykazon, kod ATC: R01AD58.

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

Flutykazonu propionian
Flutykazonu propionian jest syntetycznym kortykosteroidem trójfluorowanym o bardzo dużym powinowactwie do receptora glikokortykoidowego i wykazującym silne działanie przeciwzapalne, tj. 3-5-krotnie silniejsze niż deksametazon w przypadku analizy siły wiązania z ludzkim receptorem glikokortykoidowym i testach ekspresji genów.

Azelastyny chlorowodorek
Azelastyna, pochodna ftalazynonu, sklasyfikowana jest 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* wskazują, że azelastyna hamuje syntezę lub uwalnianie mediatorów chemicznych związanych z wczesną i późną fazą reakcji alergicznych, np. leukotrienów, histaminy, czynnika aktywującego płytki krwi (ang. platelet-activating factor - PAF) i serotoniny.
Zmniejszenie nosowych objawów alergii obserwuje się w ciągu 15 minut po podaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
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 (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 (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 postaci aerozolu do nosa, stosując aerozol do nosa zawierający azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian uzyskano istotnie wcześniej (w ciągu 3 i więcej dni) znaczące zmniejszenie objawów (zmniejszenie nasilenia objawów dotyczących nosa o 50%). Lepsze wyniki działania aerozol do nosa zawierającego azelastyny

chlorowodorek i flutykazon propionian w stosunku do flutykazonu propionianu w postaci 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 po 5 minutach od podania produktu leczniczego zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian (w porównaniu z placebo). Po 15 minutach od podania produktu zawierającego azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, 60% pacjentów zgłaszało istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów o co najmniej 30%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu donosowym po dwie dawki do każdego otworu nosowego (548 mikrogramów azelastyny chlorowodorku i 200 mikrogramów flutykazonu) średnia wartość (± odchylenie standardowe) maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiła 194,5 ± 74,4 pg/mL w przypadku azelastyny i 10,3 ± 3,9 pg/mL w przypadku flutykazonu propionianu, natomiast średnia całkowita ekspozycja (pole pod krzywą stężenia do czasu, AUC) na azelastynę wynosiła 4217 ± 2618 pg/mL*godz, a na flutykazonu propionian 97,7 ± 43,1 pg/mL*godz. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) po podaniu pojedynczej dawki wyniosła 0,5 godziny w przypadku azelastyny i 1,0 godzinę w przypadku flutykazonu propionianu.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazon była zwiększona o około 50% w przypadku azelastyny chlorowodorku + propionianu flutykazonu w porównaniu z dostępnym na rynku flutykazonu propionianem w postaci aerozolu do nosa. Chlorowodorek azelastyny + propionian flutykazonu i dostępny na rynku aerozol do nosa zawierający azelastynę okazały się porównywalne w odniesieniu do ogólnoustrojowej ekspozycji na azelastynę.
Nie było dowodów na interakcje farmakokinetyczne między azelastyny chlorowodorkiem 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. Związek ten wiąże się w 80–90% z białkami. Ponadto obydwa związki charakteryzują się szerokim indeksem terapeutycznym. Dlatego mało prawdopodobne jest zjawisko wypierania jednego leku przez drugi.

Metabolizm
Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnego, 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 zakresie dawek wynoszącym 250—1000 mikrogramów i charakteryzuje się dużym wskaźnikiem klirensu osoczowego (CL=1,1 l/min). W ciągu 3–4 godzin maksymalne stężenie w osoczu zmniejsza się o około 98%, 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 wydalany jest głównie z kałem. Długotrwała obecność w wydalanym kale niewielkich ilości podanej dawki wskazuje na możliwość krążenia jelitowo-wątrobowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Flutykazonu propionian

Wyniki ogólnych badań toksykologicznych były podobne do obserwowanych w przypadku innych glikokortykosteroidów i wiązały się z nadmierną aktywnością farmakologiczną. Wyniki te prawdopodobnie nie mają znaczenia dla 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 wziewnego podawania produktu u myszy i szczurów nie obserwowano związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe, w tym rozszczep podniebienia i zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego. Fakt ten prawdopodobnie również nie ma znaczenia dla 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 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 zaobserwowano wady rozwojowe układu kostnego u myszy i szczurów, jeśli zwierzętom podawano dawki wynoszące 68,6 mg/kg na dobę).

Azelastyny chlorowodorek + flutykazonu propionian

Trwające do 90 dni u szczurów i 14 dni u psów badania toksyczności po wielokrotnym donosowym podaniu chlorowodorku azelastyny + propionianu flutykazonu 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
Karmeloza sodowa
Polisorbat 80
Benzalkoniowy chlorek
Alkohol fenyloetylowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III, wyposażona w pompkę dozującą (umożliwiającą podanie co najmniej 120 dawek produktu leczniczego), z zamocowanym aplikatorem donosowym z polipropylenu (element dozujący) z nasadką ochronną.
Wielkość opakowań:
1 butelka o pojemności 30 mL zawierająca 23 g zawiesiny (co najmniej 120 dawek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28605

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2026