

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedno naciśnięcie dozownika (0,14 g) uwalnia 137 mikrogramów azelastyny chlorowodorku (co odpowiada 125 mikrogramom azelastyny) i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedno naciśnięcie dozownika (0,14 g) uwalnia 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 leczniczy 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 Tibumoca, aerozol do nosa 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.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Tibumoca może być stosowany długotrwale.

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tibumoca przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego.

Instrukcja stosowania

Przygotowanie aerozolu:

Przed użyciem delikatnie wstrząsać butelkę przez około 5 sekund, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć wieczko ochronne. Przed zastosowaniem po raz pierwszy produktu leczniczego Tibumoca należy napęłnić pompkę, wciskając ją i puszczać 6 razy.

Jeśli produkt leczniczy Tibumoca nie był stosowany dłużej niż 7 dni, należy ponownie napęłnić pompkę. Przed użyciem delikatnie wstrząsać butelkę przez około 5 sekund, wykonując ruch do góry i w dół, a następnie zdjąć wieczko ochronne, wcisnąć pompkę jeden raz i puścić ją.

Stosowanie aerozolu:

Po wydmuchaniu nosa zawieszinę 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 wieczko ochronne.



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 kory 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 czas. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest znacznie mniejsze niż w przypadku leczenia kortykosteroidami doustnymi. Działania te mogą się różnić u poszczególnych pacjentów i po zastosowaniu różnych produktów leczniczych

zawierających kortykosteroidy. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, objawy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra oraz, rzadziej, zaburzenia psychiczne i zachowania, w tym nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Produkt leczniczy Tibumoca podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia ekspozycji ustrojowej 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 tych pacjentów.

Leczenie kortykosteroidami, podawanymi donosowo w dawkach większych niż zalecane, może prowadzić do istotnego klinicznie zahamowania czynności kory 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.

Zasadą jest zmniejszenie dawki podawanych donosowo produktów leczniczych z flutykazonem do najmniejszej dawki umożliwiającej dalsze skuteczne opanowanie objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Nie sprawdzano skutków stosowania azelastyny z flutykazonem w aerozolu do nosa 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.

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 osób w wieku młodzieńczym, długotrwale stosujących kortykosteroidy podawane donosowo. W przypadku stwierdzenia opóźnienia tempa wzrostu należy zrewidować leczenie pod kątem możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu podawanego donosowo do najmniejszej dawki, umożliwiającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów.

Zaburzenia widzenia mogą 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 (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

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

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

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 możliwe ryzyko w stosunku do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia produktem leczniczym Tibumoca.

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

Produkt leczniczy Tibumoca zawiera benzalkoniowy chlorek. Długotrwałe 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 z powodu znacznego stopnia metabolizmu pierwszego przejścia oraz wysokiego wskaźnika klirensu ustrojowego, 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 produktami leczniczymi.

W przeprowadzonym z udziałem zdrowych uczestników badaniu, dotyczącym interakcji z innymi produktami leczniczymi wykazano, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu P450 3A4) może spowodować znaczne zwiększenie stężenia flutykazonu propionianu w osoczu i w rezultacie znaczące zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 przy jednoczesnym leczeniu innymi inhibitorami CYP3A, w tym produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko związane z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi kortykosteroidów, w takim przypadku należy pacjentów obserwować w zakresie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

W badaniach wykazano, że inne inhibitory cytochromu P450 3A4 powodują nieistotne (erytromycyna) i niewielkie (ketokonazol) zwiększenie ekspozycji ustrojowej 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 ustrojowej na flutykazonu propionian.

Azelastyny chlorowodorek

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji azelastyny chlorowodoru 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 ustrojowa jest znacznie mniejsza. Niemniej jednak, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania azelastyny chlorowodoru pacjentom przyjmującym jednocześnie leki uspokajające lub 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

Płodność

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

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania azelastyny chlorowodoru i flutykazonu propionianu u kobiet w okresie ciąży. Z tego względu, produkt leczniczy Tibumoca powinien być stosowany w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści uzasadniają 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 Tibumoca,

można stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla noworodka lub niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

W odosobnionych przypadkach podczas stosowania produktu leczniczego Tibumoca może wystąpić uczucie zmęczenia, znużenie, wycieńczenie, zawroty głowy lub osłabienie, które mogą być także 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 leczniczego mogą wystąpić zaburzenia smaku, czyli swoiste dla danej substancji uczucie nieprzyjemnego smaku w ustach (często z powodu niewłaściwego stosowania, a mianowicie w wyniku zbyt silnego 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Bardzo rzadko</i>	<i>Nieznana</i>
Klasyfikacja układów i narządów						
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, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, 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		Perforacja przegrody nosowej**, nadżerka błony śluzowej	Owrzodzenie błony śluzowej nosa

			podrażnienie, pieczenie, swędzenie), kichanie, suchość jamy 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.

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

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

Rzadko obserwowano przypadki wystąpienia osteoporozy, gdy glikokortykosteroidy podawane były 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 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 produktu leczniczego w dawkach większych niż zalecane przez dłuższy czas może prowadzić do czasowego zahamowania czynności kory nadnerczy.

U tych pacjentów należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Tibumoca w dawce wystarczającej do opanowania objawów; w ciągu kilku dni czynność kory nadnerczy powróci 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) spowodowanych działaniem azelastyny chlorowodoru.

Zaburzenia te należy leczyć objawowo. Zaleca się płukanie żołądka w zależności od połkniętej ilości produktu leczniczego. 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

Produkt leczniczy Tibumoca 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, cechującym się bardzo dużym powinowactwem 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* 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) i serotoniny.

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

Azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, aerozol do nosa

W 4 badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa podanie jednej dawki aerozolu do nosa z azelastyny

chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie objawów nosowych (wydzielina z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo, samym azelastyną chlorowodorkiem i samym flutykazonu propionianem. We wszystkich 4 badaniach stwierdzono znaczące zmniejszenie objawów ocznych (świąd, łzawienie i zaczerwienienie oczu), a także poprawę związaną 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 z azelastyną chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem znaczące zmniejszenie objawów (zmniejszenie nasilenia objawów nosowych o 50%) uzyskano istotnie wcześniej (w ciągu 3 i więcej dni). Statystycznie lepsze wyniki działania aerozolu do nosa z azelastyną chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem 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 i (lub) naczynioruchowym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W badaniu w komorze ekspozycyjnej na alergen pyłku ambrozji, pierwsze statystycznie istotne zmniejszenie objawów nosowych zaobserwowano w 5. minucie od podania aerozolu do nosa z azelastyną chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem (w porównaniu z placebo). W 15. minucie od podania aerozolu do nosa z azelastyną chlorowodorkiem + flutykazonu propionianem, 60% pacjentów zgłaszało istotną klinicznie ocenę zmniejszenia objawów o co najmniej 30%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu donosowym azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu, po dwie dawki do każdego otworu nosowego (548 mikrogramów azelastyny chlorowodorku i 200 mikrogramów flutykazonu propionianu) średnia wartość ($\pm$ odchylenie standardowe) maksymalnego stężenia osocznego (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 do 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 w przypadku azelastyny i 1,0 godzinę w przypadku flutykazonu propionianu.

Po podaniu azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa, ekspozycja ustrojowa na flutykazonu propionian była o około 50% większa niż po zastosowaniu dostępnego w obrocie produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian w aerozolu do nosa. Poziom ekspozycji ustrojowej na azelastynę był porównywalny po podaniu azelastyny chlorowodorku + flutykazonu propionianu w aerozolu do nosa i dostępnego w obrocie produktu leczniczego z azelastyną w aerozolu do nosa. Nic nie wskazywało na występowanie interakcji farmakokinetycznych między azelastyną 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. Z białkami związek ten wiąże się w 80-90%. Ponadto, obydwa związki cechują się szerokim indeksem terapeutycznym. Dlatego, mało prawdopodobne jest zjawisko wypierania jednego leku przez drugi.

Metabolizm

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ustrojowego, 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 cechuje się dużym wskaźnikiem klirensu osocznego ($Cl=1,1$ L/min). W ciągu 3-4 godzin maksymalne stężenie osoczone zmniejsza się o około 98%, a tylko w przypadku małych wartości stężeń osoczowych 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 wiążą się z nadmierną aktywnością farmakologiczną. Fakt ten prawdopodobnie nie ma znaczenia u ludzi przyjmujących produkt leczniczy donosowo w zalecanych dawkach, gdyż w tym przypadku poziom ekspozycji ustrojowej jest minimalny. W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności nie odnotowano żadnych działań genotoksycznych flutykazonu propionianu. Ponadto, w trwających dwa lata badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego drogą wziewną 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 rozszerzenie podniebienia i zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego. Fakt ten prawdopodobnie również nie ma znaczenia u ludzi przyjmujących produkt leczniczy donosowo w zalecanych dawkach, gdyż w tym przypadku poziom ekspozycji ustrojowej jest minimalny (patrz punkt 5.2).

Azelastyny chlorowodorek

Nie wykazano właściwości uczulających azelastyny chlorowodoru 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 wpływ teratogeny i embriotoksyczny jedynie w przypadku podawania dawek toksycznych dla matki (na przykład obserwowano wady rozwojowe układu kostnego u myszy i szczurów, jeśli zwierzętom podawano dawki w wysokości 68,6 mg/kg mc. na dobę).

Azelastyny chlorowodorek i flutykazonu propionian, aerozol do nosa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Glicerol (E 422)
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Polisorbat 80
Benzalkoniowy chlorek
Alkohol fenyletylowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu I z pompką rozpylającą, aplikatorem donosowym z PP (dozownikiem) i z wieczkiem, zawierająca 23 g (co najmniej 120 dawek) zawiesiny.

Wielkości opakowań:

1 butelka o pojemności 25 mL zawierająca 23 g zawiesiny (co najmniej 120 dawek)
Opakowanie zbiorcze zawierające 69 g (3 butelki po 23 g, co odpowiada co najmniej 120 dawkom)
aerolu do nosa, zawiesiny

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Day Zero ehf.
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**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**