KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERI TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLOSE 137 mcg/50 mcg burun spreyi, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir sprey püskürmesi 130 mcL (0,13 mL)'dir ve 50 mcg (0,05 mg) Flutikazon propiyonat ile 137 mcg (0,137 mg) Azelastin hidroklorür (0,125 mg Azelastin'e eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Bir sprey püskürmesi (0,13 mL), 0,026 mg benzalkonyum klorür içerir. Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Burun spreyi, süspansiyon.

Beyaz ya da beyazımsı renkte, hafif gül kokulu homojen süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FLOSE, orta ila şiddetli mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde, intranazal antihistaminik veya glukokortikoid monoterapisinin yeterli olmadığının düşünüldüğü durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tam bir terapötik fayda için düzenli kullanılmalıdır.

Göze temasından kaçınılmalıdır.

Pozoloji:

Doktor tarafından başka bir şekilde önerilmediği takdirde;

Erişkinler ve 6 yaş üzeri çocuklar

Günde iki kez (sabah ve akşam) her bir burun deliğine birer püskürtme.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Uygulama sıklığı ve süresi:

FLOSE, uzun dönem kullanım için uygundur.

Tedavi süresi, alerjen maruziyet süresine göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli

FLOSE, yalnızca burun içerisine uygulamaya yöneliktir.

Spreyin hazırlanması:

Şişeyi, aşağı ve yukarı döndürerek 5 saniye kadar hafifçe çalkalayınız ve ardından koruyucu kapağı çıkartınız. İlk kullanımdan önce, pompayı 6 kere bastırıp bırakarak FLOSE'u hazırlamalısınız. FLOSE'un 7 günden uzun süre kullanılmaması durumunda, pompayı bir kere bastırıp bırakarak tekrar hazırlamanız gerekecektir.

Spreyin kullanılması:

Şişeyi, aşağı ve yukarı döndürerek 5 saniye kadar hafifçe çalkalayınız ve ardından koruyucu kapağı çıkartınız.

Burnunuzu iyice temizledikten sonra, başınızı aşağı doğru eğerek her bir burun deliğine süspansiyon spreyini bir kere sıkınız (bkz. şekil). Kullanımdan sonra, sprey ucunu siliniz ve koruyucu kapağı takınız.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşından küçük çocuklarda güvenliliğinin ve etkinliğinin belirlenmemiş olması nedeniyle, bu yaş grubunda FLOSE kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya FLOSE'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pazarlama sonrası kullanım esnasında flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanıldığı hastalarda Cushing sendromu ve adrenal supresyonu içeren sistemik kortikosteroid etkileri ile sonuçlanan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından, potansiyel fayda sistemik kortikosteroid yan etkilerinden daha önemli bulunmadıkça kaçınılmalıdır.

Nazal kortikosteroidler, özellikle uzun süre yüksek dozlarda reçete edildiğinde, sistemik yan etkilere neden olabilir. Bu etkilerin oluşma olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha düşüktür ve bu etkiler her hastada ve farklı kortikosteroid preparatları arasında farklılık gösterebilir. Potansiyel sistemik etkilere; Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal supresyon, çocuklarda ve adolesanlarda gelişim geriliği, katarakt, glokom ve daha nadiren psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyon (özellikle çocuklarda) gibi psikolojik veya davranışsal etkiler dahildir.

FLOSE, büyük ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar, bu nedenle şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda intranazal flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin artma olasılığı yüksektir. Bu durum, sistemik advers olayların sıklığında artışa yol açabilir.
Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Nazal kortikosteroidler için önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal supresyona neden olabilir. Önerilenden daha yüksek dozların kullanıldığına dair kanıt mevcutsa, stres dönemlerinde ve sistemik kortikosteroid veya elektif cerrahi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: TZWT5GZ1A-SHEY3SD-DD62L0Y1U-IGBZWJ6C Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebat

düşünülebilir.

Genel olarak intranazal flutikazon formülasyonlarının dozu, rinit semptomlarının etkili şekilde kontrol altında tutulduğu en düşük doza indirilmelidir. Önerilenden daha yüksek dozlar (bkz. bölüm 4.2), FLOSE için test edilmemiştir. Tüm intranazal kortikosteroidlerle olduğu gibi, eş zamanlı diğer kortikosteroid tedavi formları reçete edildiğinde, kortikosteroidlerin toplam sistemik yükü dikkate alınmalıdır.

Ruhsatlandırılan dozlarda nazal kortikosteroid alan çocuklarda, gelişim geriliği bildirilmiştir. Gelişim, adolesanlarda da önemli olduğundan, uzun süreli nazal kortikosteroid tedavisi alan adolesanların gelişim açısından düzenli şekilde izlenmeleri önerilmektedir. Gelişimin yavaşlaması durumunda, nazal kortikosteroid dozunun mümkünse etkili semptom kontrolü sağlanan en düşük doza indirilmesi hedeflenerek, tedavi gözden geçirilmelidir.

Görme değişikliği olan veya oküler basınçta artış, glokom ve/veya katarakt öyküsü olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Adrenal fonksiyonun bozulduğuna dair herhangi bir kanı varsa, hastalar sistemik steroid tedavisinden FLOSE'a geçirilirken dikkatli olunmalıdır.

Tüberküloz veya tedavi edilmemiş enfeksiyonu olan hastalarda, burun ya da ağızda yara bulunan ya da yakın zamanlı cerrahi işlem geçiren hastalarda, FLOSE tedavisinin olası yararları, olası riske karşı değerlendirilmelidir.

Nazal hava yollarının enfeksiyonları, antibakteriyel veya antimikotik ilaçlarla tedavi edilmelidir, fakat FLOSE tedavisi açısından spesifik bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

FLOSE, benzalkonyum klorür içerir. Bu durum, burun mukozasının iritasyonuna ve bronkospazma neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Flutikazon propiyonat

Normal koşullar altında, sağlıklı gönüllerde ve karaciğerde sitokrom P450 3A4 sistemini

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : ZWHZ-AEHY-3ALO-SLQX-RKJ3-ZDV56 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck

etkisi sonucu yüksek ilk geçiş metabolizasyonu ve yüksek sistemik klirens nedeni ile, intranazal uygulamadan sonra flutikazon propiyonat plazma konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Bu nedenle, flutikazon propiyonata bağlı klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmez.

Yapılan bir ilaç etkileşim çalışması yüksek potense sahip bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü olan ritonavirin, serum kortizol düzeylerinin belirgin olarak düşmesine yol açacak şekilde, flutikazon propiyonat plazma düzeylerini çok yüksek oranda artırabildiğini göstermiştir. Pazarlama sonrası kullanım esnasında intranazal veya inhale flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanıldığı hastalarda sistemik kortikosteroid etkileri ile sonuçlanan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Kobisistat içeren ilaçlar da dahil olmak üzere diğer CYP 3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavinin, sistemik yan etki riskini arttırması beklenmektedir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerin artma riskinden daha ağır basmadıkça, kombinasyon tedavisinden kaçınılmalıdır. Kombinasyon tedavisinde hastalar, sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

Sitokrom P450 3A4 sisteminin diğer inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda, flutikazon propiyonata sistemik maruziyette, serum kortizol düzeylerinde dikkate değer azalmaya yol açmayan, ihmal edilebilir (eritromisin) ve minör (ketokonazol) artışlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, yüksek potense sahip sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin (örn. Ketokonazol) birlikte kullanımında flutikazon propiyonata sistemik maruziyette artış potansiyeli olduğu için dikkatli olunması önerilmektedir.

Azelastin hidroklorür

Azelastin hidroklorür burun spreyi ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Yüksek oral dozlarda etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bununla birlikte, önerilen Nazal dozlar çok daha düşük sistemik maruziyete neden olduğundan, bu çalışmalar azelastin burun spreyi ile ilişkilendirilmez.

Bununla birlikte eşzamanlı sedatif veya santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanan hastalarda sedasyon etkisi artabileceği için azelastin hidroklorür uygularken dikkatli olunması gerekir. Alkol kullanımı bu etkiyi artırabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

FLOSE'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FLOSE gerekli olmadıkça (potansiyel yararların fetüs üzerindeki potansiyel riskten fazla olması hariç) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nazal uygulanan azelastin hidroklorürün/metabolitlerinin veya flutikazon propiyonatın/metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Bu nedenle FLOSE emzirme sırasında, yalnızca potansiyel yararların yeni doğan üzerindeki potansiyel riskten fazla olması halinde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite açısından yalnızca kısıtlı veri bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLOSE, araç ve makine kullanımı üzerine etkisi çok azdır.

İzole vakalarda hastalığın kendisi nedeniyle de oluşabilecek yorgunluk, bezginlik, bitkinlik, baş dönmesi veya güçsüzlük, FLOSE kullanımı sırasında oluşabilir. Bu vakalarda, araç veya makine kullanımı etkilenebilir. Alkol, bu etkiyi arttırabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yaygın olarak, uygulama ardından disgözi denilen, maddeye özgü hoş olmayan tat oluşabilir. (sıkıkla yöntemin yanlış uygulanması, yani uygulama sırasında başın arkaya

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZWE5ZLA-SUX3R3A-OS3J0WV-NDG83ZW56 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

doğru çok fazla eğilmesi nedeniyle oluşur).

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklığına göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10)
Yaygın (≥1/100 ila <1/10)
Yaygın olmayan (≥/1.000 ila <1/100)
Seyrek (≥1/10.000 ila < l /1.000)
Çok seyrek (<1/10.000)
Bilinmeyen (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Sıklık **Sistem Organ Sınıfı**	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmeyen**
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Anafilaktik Reaksiyonlar, anjiyoödem (yüz veya dilde ödem ve deri döküntüsü), bronkospazm dahil aşırı duyarlılık	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, disgözi (hoş olmayan tad hissi) hoş olmayan koku hissi			Baş dönmesi, somnolans (sersemlik, uyku hali)	
Göz hastalıkları*					Glokom, göz içi basınçta artış, katarakt	Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Epistaksis		Burun rahatsızlığı (burun iritasyonu, batma, kaşıntı dahil), hapşınna, burun kuruluğu, öksürük, boğaz kuruluğu, boğaz iritasyonu		Nazal septum perforasyonu**, mukozal erozyon	Nazal ülserler
Gastrointestinal hastalıklar				Ağız kuruluğu	Bulantı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları					Döküntü, prurit, ürtiker	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					Yorgunluk (bezginlik, bitkinlik), güçsüzlük (bkz. bölüm 4.7)	

*İntranazal flutikazon propiyonatın uzun süreli kullanımı sonrası çok az sayıda spontan bildirim yapılmıştır.
**İntranazal kortikosteroid kullanımı sonrası nazal septum perforasyonu bildirilmiştir.

Özellikle uzun süre yüksek dozlarda kullanıldığında, bazı nazal kortikosteroidlerin sistemik etkileri oluşabilir (bkz. bölüm 4.4).

Nazal kortikosteroid alan çocuklarda gelişim geriliği bildirilmiştir. Gelişim geriliği adolesanlarda da olasıdır (bkz. bölüm 4.4).

Nadir vakalarda, nazal glukokortikoidlerin uzun dönem uygulanması durumunda, osteoporoz gözlenmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Nazal uygulama yoluyla, doz aşımı reaksiyonlarının oluşması beklenmemektedir.

İntranazal flutikazon propiyonatın akut veya kronik doz aşımının hastalar üzerinde etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Sağlıklı insan gönüllülere yedi gün boyunca günde iki kez 2 miligram flutikazon propiyonatın (önerilen günlük dozun 10 katı) intranazal olarak uygulanması, hipotalamus- hipofiz-adrenal (HPA) ekseni fonksiyonu üzerinde etki göstermemiştir.

Önerilenden daha yüksek dozların uzun bir zaman kullanılması adrenal fonksiyonların geçici olarak baskılanmasına yol açabilir.

Bu hastalarda semptomları kontrol etmek için tedaviye FLOSE'un yeterli dozu ile devam edilmesi gerekir, bu durumda adrenal fonksiyon birkaç gün içinde düzelir ve bu düzelme plazma kortizol düzeylerinin ölçümü ile doğrulanabilir.

Yanlışlıkla oral kullanımı takiben doz aşımı durumunda, hayvan deneylerinin bulguları temelinde, azelastin hidroklorürün neden olduğu santral sinir sistemi bozuklukları (sersemlik, konfüzyon, koma, taşikardi ve hipotansiyon dahil) beklenmelidir.

Bu bozukluklar için semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Yutulan miktara bağlı olarak, mide lavmanı önerilir. Bilinen bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5. 1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Solunum sistemi; nazal preparatlar; topikal kullanım için dekonjestanlar ve diğer nazal preparatlar; kortikosteroidler; flutikazon, kombinasyonlar.

ATC kodu: R01AD58

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZRR61AK9H3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

FLOSE, alerjik rinit ve rino-konjonktivit semptomlarının iyileştirilmesi açısından farklı etki mekanizmalarına sahip olan ve sinerjistik etkiler gösteren azelastin hidroklorür ve flutikazon propiyonat içerir.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat; glukokortikoid reseptörü için çok yüksek afinite sergileyen ve güçlü bir anti-inflamatuar etkisi olan, örn. klonlanmış insan glukokortikoid reseptör bağlanma ve gen ekspresyonu tayinlerinde deksametazondan 3-5 kat daha güçlü olan sentetik bir trifluorine kortikosteroiddir.

Azelastin hidroklorür

Bir ftalazinon türevi olan azelastin; seçici Hı-antagonisti, mast hücre stabilizasyonu ve anti-inflamatuvar özellikleri olan uzun etkili güçlü bir anti-alerjik bileşik olarak sınıflandırılmaktadır. *In vivo* (klinik öncesi) ve *in vitro* çalışmalar azelastinin, alerjik reaksiyonların erken ve geç evrelerine katıldığı bilinen kimyasal aracıların (örn. lökotrienler, histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve serotonin) sentezini veya serbest bırakılmasını inhibe ettiğini göstermektedir.

Uygulamadan sonra 15 dakika içinde, nazal alerjik semptomlarda hafifleme gözlenir.

FLOSE

Alerjik rinitli erişkinler ve adolesanlarla yapılan 4 klinik çalışmada, günde iki kez her burun deliğine bir sprey FLOSE uygulaması; plaseboya, tek başına azelastin hidroklorüre ve tek başına flutikazon propiyonata göre nazal semptomları (rinore, burun tıkanıklığı, hapşırma ve burun kaşıntısı) anlamlı şekilde iyileştirmiştir. 4 çalışmanın hepsinde oküler semptomlar (gözlerde kaşıntı, yaşarma/sulanma ve kızarıklık) ve hastaların hastalıkla ilişkili yaşam kaliteleri (Rinokonjonktivit Yaşam Kalitesi Anketi - RQLQ) anlamlı şekilde iyileşmiştir.

FLOSE ile, flutikazon propiyonat nazal spreye kıyasla, önemli ölçüde semptom iyileşmesi (nazal semptomların şiddetinde %50 azalma) anlamlı şekilde daha kısa sürede (3 gün veya daha fazla) sağlanmıştır. Flutikazon propiyonat burun spreyine kıyasla FLOSE'un etki üstünlüğü, kronik persistan alerjik rinitli ve alerjik olmayan/vazomotor rinitli hastalarda bir yıllık çalışma boyunca korunmuştur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yakup otu polen alerjen maruziyet odası çalışmasında, nazal semptomlarda ilk istatistiksel anlamlı iyileşme FLOSE uygulamasından 5 dakika sonra gözlemlenmiştir (plaseboya kıyasla). FLOSE uygulamasından 15 dakika sonra hastaların %60'ı, semptom skorunda en az %30 klinik olarak anlamlı azalma bildirmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

FLOSE'un her burun deliğine iki sprey şeklinde intranazal uygulamasından (548 mcg azelastin hidroklorür ve 200 mcg flutikazon) sonra, ortalama (± standart sapma) pik plazma maruziyeti (C_{maks}) azelastin için 194.5±74.4 pg/mL ve flutikazon propiyonat için 10.3±3.9 pg/mL olmuş, ortalama toplam maruziyet (AUC) azelastin için 4217±2618 pg/mL*saat ve flutikazon için 97.7±43.1 pg/mL*saat bulunmuştur. Tek bir dozdan pik maruziyete kadar geçen medyan süre (t_{maks}), azelastin için 0,5 saat ve flutikazon için 1,0 saat olmuştur.

FLOSE ile flutikazon nazal sprey karşılaştırıldığında, flutikazon sistemik maruziyeti yaklaşık %50 artmıştır. FLOSE, azelastinin sistemik maruziyeti açısından azelastin burun spreyine eşdeğer olmuştur. Azelastin hidroklorür ve flutikazon propiyonat arasında farmakokinetik etkileşim olduğuna dair kanıt mevcut değildir.

Dağılım

Flutikazon propiyonat, kararlı durumda büyük bir dağılım hacmine sahiptir (yaklaşık 318 litre). Plazma proteinine bağlanma %91' dir.

Azelastinin dağılım hacmi yüksektir; dağılımın ağırlıklı şekilde periferik dokuya sahip olduğunu gösterir. Protein bağlanma düzeyi %80-90'dır. Ek olarak, her iki ilaç geniş bir terapötik pencereye sahiptir. Bu nedenle, ilaç değişim reaksiyonları olası görünmemektedir.

Biyotransformasyon

Flutikazon propiyonat, başlıca hepatik kanaldan sitokrom P450 enzimi CYP3A4 vasıtasıyla inaktif metaboliti olan karboksilik asite dönüşerek, sistemik dolaşımdan hızlı şekilde temizlenir. Yutulan flutikazon propiyonat da büyük oranda ilk geçiş metabolizmasma uğrar. Azelastin, başlıca CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2Cl 9 olmak üzere çeşitli CYP izoenzimleri yoluyla N-desmetilazelastine metabolize edilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Eliminasyon

İntravenöz uygulanan flutikazon propiyonatın eliminasyon hızı, 250-1000 mikrogram doz aralığında doğrusaldır ve yüksek bir plazma klirensiyle (CL=l,1 L/dakika) karakterizedir. Pik plazma konsantrasyonları 3-4 saat içinde yaklaşık %98 azalır ve 7,8 saatlik terminal yarılanma ömrüyle, yalnızca düşük plazma konsantrasyonları ilişkilidir. Flutikazon propiyonatın renal klirensi göz ardı edilebilir (<%0,2) ve %5'ten daha azı karboksilik asit metaboliti olarak atılır. Majör eliminasyon yolu, flutikazon propiyonatın ve metabolitlerinin safradan atılımıdır.

Tek bir azelastin dozu ardından plazma eliminasyon yarılanma ömrü, azelastin için yaklaşık 20-25 saat ve terapötik açıdan aktif metabolit N-desmetilazelastin için yaklaşık 45 saattir. Atılım başlıca feçes yoluyla gerçekleşir. Feçeste küçük miktarlarda atılım olması, bir miktar enterohepatik dolaşımın olduğunu düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

İntravenöz uygulanan flutikazon propiyonatın eliminasyon hızı, 250-1000 mikrogram doz aralığında doğrusaldır.

Azelastinin farmakokinetiği doğrusaldır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Flutikazon propiyonat

Genel toksikoloji çalışmalarındaki bulgular, diğer glukokortikoidlerle gözlenen bulgulara benzer olmuş ve artan farmakolojik aktiviteyle ilişki göstermiştir. Bu bulgular, minimum sistemik maruziyete yol açan önerilen nazal dozlar dikkate alındığında, insanlarla ilişkilendirilmemektedir. Geleneksel genotoksisite testlerinde flutikazon propiyonatın genotoksik etkileri gözlenmemiştir. Ayrıca, sıçanlar ve farelerle yürütülen iki yıllık inhalasyon çalışmalarında, tümörlerin insidansında tedaviyle ilişkili artışlar görülmemiştir. Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin yarık damak ve intra-üterin gelişim geriliği dahil malformasyonları indüklediği gösterilmiştir. Bu durum da, minimum sistemik maruziyete yol açan önerilen nazal dozlar dikkate alındığında, insanlarla ilişkilendirilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Azelastin hidroklorür

Azelastin hidroklorür, kobaylarda duyarlılaştırıcı potansiyel göstermemiştir. Azelastin, bir dizi *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksik potansiyel ve sıçanlar ya da farelerde karsinojenik

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

potansiyel göstermemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda 3 mg/kg/günden yüksek oral dozlarda azelastin, fertilite endeksinde dozla ilişkili bir azalmaya neden olmuştur; kronik toksisite çalışmalarında erkeklerin veya dişilerin üreme organlarında maddeyle ilişkili değişimler belirlenmemiş, bununla birlikte sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda embriyotoksik ve teratojenik etkiler yalnızca maternal toksik dozlarda (örneğin, iskelet malformasyonları sıçanlarda ve farelerde 68,6 mg/kg/gün dozlarda gözlenmiştir) oluşmuştur.

FLOSE

FLOSE ile sıçanlarda 90 güne kadar ve köpeklerde 14 güne kadar uygulanan tekrarlayan doz intranazal toksisite çalışmaları, ayrı bileşenlere kıyasla yeni bir advers etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat
Gliserol
Glikoz (susuz)
Mikrokristalin selüloz / Karmelloz sodyum
Polisorbat 80
Benzalkonyum klorür
Feniletil alkol
Hidroklorik asit (derişik)
Sodyum hidroksit, pellet
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf Ömrü

60 ay. Kullanım sırasında raf ömrü (ilk kullanımdan sonra): 6 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Buzdolabında veya dondurucuda saklamayınız.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

18 mm ağız çaplı amber renkli Tip III cam şişelerde beyaz renkli plastik sprey pompa ve nazal sprey aplikatörü

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'"ne uygun şekilde imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.
Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/204

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.06.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxSHY3S3k0S3k0YnUyRG83ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys