

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛЕНСПРЕЙ З АЗЕЛАСТИНОМ (GLENSPRAYWITH AZELASTINE)

Склад:

діючі речовини: мометазону фуруат і азеластину гідрохлорид

1 доза містить мометазону фуруату 50 мкг та азеластину гідрохлориду 140 мкг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна та натрію карбоксиметилцелюлозанатрію кармеллоза, глюкоза безводна; полісорбат 80; бензалконію хлорид; динатрію едетат; неотам; кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Спрей назальний, дозований, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла суспензія.

Фармакотерапевтична група.

Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбінований протинабряковий засіб для місцевого застосування, який містить мометазону фуруат та азеластину гідрохлорид.

Азеластину гідрохлорид – похідне фталазину. Виявляє пролонговану антиалергічну дію. Має виражені селективні властивості антагоніста гістамінових H₁-рецепторів. Азеластин пригнічує синтез або вивільнення хімічних медіаторів, що беруть участь на ранніх/пізніх стадіях алергічних реакцій, таких як лейкотрієни, гістамін, інгібітори РЖ і серотонін. Основний метаболіт азеластину – десметилазеластин, який також є антагоністом гістамінових H₁-рецепторів.

Мометазону фуруат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Точний механізм дії кортикостероїдів при алергічному риніті поки що невідомий. Кортикостероїди демонструють широкий діапазон дії на різні клітини, а саме на гепариноцити, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, а також на медіатори запалення (гістамін, лейкотрієни, цитокіни). Механізм протизапальної та протиалергічної дії мометазону фуруату в основному пов'язаний з його здатністю пригнічувати вивільнення медіаторів алергічних реакцій.

Дослідження показали, що мометазону фуруат у вигляді назального спрею 50 мкг/дозу при місцевому застосуванні знижує рівень деяких медіаторів ранньої та пізньої фази алергічної реакції, зменшує (порівняно з плацебо) рівень гістаміну та еозинофільного катіонного протеїну і знижує (порівняно з базовим значенням) кількість еозинофілів, нейтрофілів та адгезивних протеїнів епітеліальних клітин.

Фармакокінетика. Окремого фармакокінетичного дослідження назального спрею із вмістом азеластину гідрохлориду та мометазону фуруату (140 мкг/50 мкг) не проводилося.

Абсорбція

Після інтраназального застосування 2 впорскувань в кожну ніздрю назального спрею азеластину (загальна доза 548 мкг) середня пікова концентрація азеластину в плазмі (C_{max}) становить 200 пг/мл, середня системна експозиція (AUC) – 5122 пг × год/мл, і середній час (T_{max}) для досягнення C_{max} становить 3 години. Системна біодоступність азеластину гідрохлориду після інтраназального застосування становить приблизно 40 %.

Суспензія мометазону фуруату при застосуванні у вигляді назального спрею має дуже низьку біодоступність (<1 %), що продемонстрував чутливий кількісний аналіз з нижньою межею кількісного визначення (LOQ) 0,25 пг/мл.

Розподіл

При внутрішньовенному та пероральному застосуванні рівноважний об'єм розподілу азеластину становить 14,5 л/кг. *In vitro* зв'язування з білками плазми азеластину та його активного метаболіту дезметилазеластину становить відповідно 88 % і 97 %.

In vitro зв'язування з білками плазми мометазону фуuratoу знаходиться у межах від 98 % до 99 % при діапазоні концентрацій від 5 до 500 нг/мл.

Метаболізм

Азеластин метаболізується шляхом окислення ферментною системою цитохрому P450 до основного активного метаболіту – дезметилазеластину. Специфічні ізоформи P450, відповідальні за біотрансформацію азеластину, не були ідентифіковані. Після однократного інтраназального застосування назального спрею азеластину (загальна доза 548 мкг) середнє значення $C_{\max}$ дезметилазеластину становить 23 пг/мл, AUC – 2131 пг × год/мл, і середній $T_{\max}$ становить 24 години. Після досягнення рівноважної концентрації азеластину при інтраназальному застосуванні плазмові концентрації дезметилазеластину знаходилися у діапазоні 20–50 % від концентрацій азеластину.

Дослідження показали, що частина дози мометазону фуuratoу, що проковтується і всмоктується, піддається активному метаболізму. В плазмі основних метаболітів виявлено не було. Після інкубації *in vitro* одним з другорядних метаболітів, який утворився, був 6-гідроксимометазону фуuratoу. У мікросомах печінки людини формування метаболіту регулюється цитохромом P450 3A4 (CYP3A4).

Виведення

Після інтраназального застосування назального спрею азеластину період напіввиведення азеластину становив 22 години, дезметилазеластину – 52 години. Приблизно 75 % пероральної дози азеластину гідрохлориду, міченого радіоактивним ізотопом, виводилося з організму з калом, причому менше 10 % – у вигляді незміненого азеластину.

Після внутрішньовенного застосування період напіввиведення мометазону фуuratoу становить 5,8 години. Виводиться з організму у вигляді метаболітів в основному з жовчю і в обмеженій кількості – з сечею.

Фармакокінетика у окремих груп пацієнтів.

Печінкова недостатність

Після перорального застосування азеластину печінкова недостатність не впливала на фармакокінетичні параметри.

Введення одноразової інгаляційної дози 400 мкг мометазону фуuratoу пацієнтам з печінковою недостатністю легкого, середнього та тяжкого ступеня лише у 1 або 2 пацієнтів з кожної групи спричинило появу пікових плазмових концентрацій мометазону фуuratoу (від 50 до 105 пг/мл), що визначалися. Спостережувані пікові плазмові концентрації збільшуються з ростом вираженості печінкової недостатності.

Ниркова недостатність

Дослідження перорального застосування однократних доз азеластину пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <50 мл/хв) показали підвищення $C_{\max}$ і AUC на 70–75 % порівняно зі здоровими добровольцями. Час досягнення максимальної концентрації не змінився.

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику мометазону фуuratoу не досліджувався.

Вік

Вік не впливав на фармакокінетичні параметри азеластину при його пероральному застосуванні. Фармакокінетика мометазону фуuratoу не досліджувалася у педіатричній популяції.

Стать

Після перорального застосування азеластину стать не впливала на його фармакокінетичні параметри. Вплив статі на фармакокінетику мометазону фуuratoу не досліджувався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сезонний алергічний риніт.

Протипоказання.

Гіперчутливість до азеластину гідрохлориду, мометазону фуuratoу або до інших компонентів препарату.

Нелікована локальна інфекція слизової оболонки носа.
Травма носа або нещодавно перенесена операція на носі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень лікарської взаємодії щодо комбінації у фіксованих дозах азеластину гідрохлориду та мометазону фууроату у вигляді назального спрею не проводилося. Нижче наведено дані щодо окремих компонентів, що входять до складу препарату. Оскільки мометазон і азеластин впливають на різні види рецепторів, лікарська взаємодія при застосуванні цієї комбінації не очікується

Азеластину гідрохлорид

Депресанти центральної нервової системи

При одночасному застосуванні азеластину з алкоголем або з іншими депресантами центральної нервової системи можливе зниження концентрації уваги і погіршення функцій центральної нервової системи.

Еритроміцин і кетоконазол

Оцінка ЕКГ пацієнтів, які одночасно застосовували перорально азеластину гідрохлорид і еритроміцин або кетоконазол, показує, що клінічно значущий вплив на QT-інтервал (або величину QTc) відсутній.

Пероральне застосування еритроміцину у дозі 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів не впливало на фармакокінетику азеластину та величину QTc. Кетоконазол при застосуванні у дозі 200 мг 2 рази на день протягом 7 днів перешкоджав вимірюванню плазмових концентрацій азеластину методом аналітичної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), однак впливу на величину QTc не спостерігалось.

Циметидин

Циметидин у дозі 400 мг двічі на день при одночасному пероральному застосуванні з азеластину гідрохлоридом у дозі 4 мг двічі на день підвищує середнє значення C_{max} і AUC останнього приблизно на 65 %.

Мометазону фууроат

Інгібітори цитохрому P450 3A4

Кетоконазол

Мометазону фууроат головним чином метаболізується в печінці. Дослідження *in vitro* підтвердили першорядну роль цитохрому CYP3A4 у метаболізмі цієї сполуки. Одночасне застосування з кетоконазолом, потужним інгібітором CYP3A4, може збільшити плазмові концентрації мометазону фууроату.

Ритонавір

Ритонавір як інгібітор протеази може пригнічувати метаболізм мометазону фууроату при одночасному застосуванні, що призводить до збільшення системного впливу останнього та збільшення ризику виникнення побічних ефектів.

Лоратадин

Клінічні дослідження з лікарської взаємодії були проведені з лоратадином. Взаємодії не спостерігалось.

Особливості застосування.

Азеластину гідрохлорид

У клінічних випробуваннях повідомлялось про появу сонливості у деяких пацієнтів, які застосовували азеластину гідрохлорид у вигляді назального спрею. Під час лікування препаратом пацієнтам слід утримуватись від роботи, що вимагає підвищеної концентрації уваги та швидкості реакцій.

Слід уникати одночасного застосування назального спрею азеластину з алкоголем або з іншими депресантами центральної нервової системи через можливе пригнічування функцій центральної нервової системи.

Мометазону фууроат

Локальний вплив на ніс

Носова кровотеча

У клінічних дослідженнях носова кровотеча спостерігалася частіше у пацієнтів з алергічним ринітом, які отримували мометазону фууроат у вигляді назального спрею ніж ті, хто отримував плацебо.

Грибкова інфекція

У клінічних дослідженнях з мометазону фууроатом у вигляді назального спрею 50 мкг/дозу в окремих випадках спостерігався розвиток локалізованої грибкової інфекції носа і глотки (*Candida albicans*). У разі виникнення грибкової інфекції застосування препарату слід припинити і розпочати відповідне лікування.

Перфорація носової перегородки

Поодинокі випадки перфорації носової перегородки були зареєстровані після застосування інтраназальних кортикостероїдів. Як і впродовж будь-якого довготривалого лікування, пацієнтам, які застосовують назальний спрей з мометазону фууроатом протягом кількох місяців і довше, необхідно періодично проходити огляд щодо можливих змін слизової оболонки носа.

Погіршення загоєння ран

Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати назальні кортикостероїди до повного одужання.

Глаукома і катаракта

Назальні і інгаляційні кортикостероїди можуть призвести до розвитку глаукоми та/або катаракти. Тому необхідний періодичний огляд у офтальмолога пацієнтам з погіршенням зору або підвищенням внутрішньоочного тиску, глаукомою та/або катарактою в анамнезі.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості, включаючи випадки свистячого дихання, можуть виникати після інтраназального застосування мометазону фууроату. У такому разі терапію препаратом слід припинити.

Імносупресія

Пацієнти, які лікуються препаратами, що пригнічують імунну систему, більш сприйнятливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітрянка і кір мають більш тяжкий перебіг у дітей та дорослих зі зниженим імунітетом, які застосовують кортикостероїди. Такі пацієнти потребують особливої уваги та застосування противірусних препаратів або вакцинації. Вплив дози, способу і тривалості застосування кортикостероїдів на ризик розвитку генералізованої інфекції поки ще невідомий.

Назальний спрей мометазону фууроату слід застосовувати з обережністю або не застосовувати зовсім хворим з активною або латентною туберкульозною інфекцією респіраторного тракту, а також при нелікованій грибковій, бактеріальній, системній вірусній інфекції або при інфекції *herpes simplex* з ураженням очей.

Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему

Гіперадренокортицизм і адренальна супресія

При тривалому застосуванні інтраназальних кортикостероїдів, особливо у високих дозах, можуть відмічатися системні ефекти, такі як гіперадренокортицизм і адренальна супресія. Важливо, щоб при досягненні терапевтичного ефекту доза інтраназальних кортикостероїдів була знижена до мінімальної ефективної дози, яка контролює перебіг захворювання, щоб уникнути розвитку системних побічних ефектів. У разі появи ознак розвитку небажаного системного впливу лікування назальним спреєм з мометазону фууроатом слід поступово припинити.

Вплив на динаміку росту у дітей

Кортикостероїди можуть призвести до затримки росту у дітей. Рекомендується регулярно стежити за динамікою росту дітей, які лікуються інтраназальними кортикостероїдами протягом тривалого часу.

„Гленспрей з азеластином” містить бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення слизової оболонки носа і бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Спеціальних досліджень дії препарату у період вагітності або годування груддю не проводилося.

Застосування у період вагітності.

Азеластину гідрохлорид. Адекватних і контрольованих клінічних випробувань серед вагітних жінок не проводилося. У досліджах на тваринах азеластину гідрохлорид спричиняв ембріотоксичність.

Мометазону фууроат. Адекватних і контрольованих клінічних випробувань серед вагітних жінок не проводилося.

Слід звернути увагу на те, що завдяки природному збільшенню продукування кортикостероїдів під час вагітності більшість жінок потребує менших доз екзогенних кортикостероїдів, а багатьом з них не потрібне лікування кортикостероїдами у період вагітності.

Застосування у період годування груддю.

Азеластину гідрохлорид. Невідомо, чи виділяється азеластину гідрохлорид у грудне молоко людини.

Мометазону фууроат. Невідомо, чи виділяється мометазону фууроат у грудне молоко людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальних досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводилося.

Оскільки були повідомлення про появу сонливості у деяких пацієнтів, які застосовували назальний спрей азеластину гідрохлориду в ході клінічних досліджень, під час лікування препаратом пацієнтам слід утримуватись від роботи, що вимагає підвищеної концентрації уваги та швидкості реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для інтраназального застосування.

Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 1 впорскування в кожную ніздрю 2 рази на день.

Пацієнти з порушенням функції нирок: корекція дози не потрібна пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну > 79 мл/хв). Пацієнтам з помірною та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 79 мл/хв – > 10 мл/хв) препарат слід застосовувати з обережністю та під суворим наглядом лікаря.

Пацієнти з печінковою недостатністю: корекція дози не потрібна.

Застосування назального спрею

Перед кожним застосуванням флакон необхідно обережно струснути протягом 5 секунд. Після цього зняти захисний ковпачок. Перед першим використанням флакона слід натиснути на дозуючий пристрій 6 разів поспіль. Якщо назальний спрей не використовувався більше 7 днів, перед використанням потрібно повторно натиснути на дозуючий насос-розпилювач 6 разів поспіль.

Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. Після очищення носа суспензію впорскують в кожную ніздрю, при цьому голову слід утримувати трохи нахиленою вниз. Після застосування наконечник розпилювача треба протерти і накрити захисним ковпачком.

Діти.

Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії.

Передозування.

Повідомлень щодо передозування препаратом „Гленспрей з азеластином” немає.

У разі гострого передозування можливі порушення з боку центральної нервової системи (сонливість, запаморочення). Пероральне одноразове застосування азеластину гідрохлориду у дозі до 16 мг під час клінічних досліджень не призвело до підвищення частоти серйозних небажаних ефектів. Лікування симптоматичне. Антитокс невідомий.

Немає повідомлень про випадки гострого або хронічного передозування мометазону фууроатом у вигляді назального спрею. Повідомлялося про застосування одноразових інтраназальних доз до 4 мг і пероральних інгаляційних доз до 8 мг добровольцям без будь-яких побічних ефектів.

Хронічне передозування будь-яким кортикостероїдом може призвести до появи симптомів гіперкортицизму.

Побічні реакції.

У ході клінічного дослідження побічні ефекти, пов'язані із застосуванням назального спрею із вмістом азеластину гідрохлориду та мометазону фууроату, були зареєстровані у 11 пацієнтів із 282, які брали участь у дослідженні. Всього було зареєстровано 18 випадків небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням

комбінацією азеластину і мометазону. Найбільш поширеними побічними реакціями були головний біль і дисгевзія. Іншими побічними реакціями були сонливість, млявість, нудота, диспепсія і чхання. Більшість побічних ефектів були легкого ступеня тяжкості, і в ході дослідження не було повідомлень про серйозні небажані реакції.

Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату

Назальний спрей азеластину гідрохлориду

Часто (1-10 %): специфічний гіркий смак може з'явитися після застосування спрею (найчастіше через неправильний спосіб застосування, а саме коли голова занадто відхилена назад під час впорскування препарату), що в окремих випадках може призвести до нудоти.

Нечасто (0,1-1 %): тимчасове подразнення запаленої слизової оболонки носа може виникнути разом з такими симптомами, як печіння, свербіж, чхання і носові кровотечі.

У дуже рідких випадках (< 0,01 %) повідомлялося про реакції гіперчутливості (висипання, свербіж, кропив'янка).

Досвід післяреєстраційного застосування

Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею азеластину: біль у животі, печіння в носі, нудота, солодкий присмак, подразнення горла, анафілактоїдні реакції, подразнення в місці застосування, фібриляція передсердь, порушення зору, біль у грудях, сплутаність свідомості, запаморочення, задишка, набряк обличчя, гіпертензія, мимовільні скорочення м'язів, нервозність, прискорене серцебиття, парестезії, паросмія, пароксизмальне чхання, свербіж, висипання, порушення або втрата нюху і/або смаку, тахікардія, імунологічна толерантність, затримка сечі, ксерофтальмія. Оскільки вказані реакції стосуються популяції невизначеного розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

Назальний спрей мометазону фуорату

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: носові кровотечі, фарингіт, печіння або подразнення в носі, носові виразки – часто (1-10 %).

Загальні порушення та місцеві реакції: головний біль – часто (1-10 %).

Носові кровотечі були в основному легкого ступеня вираженості і не потребували втручання лікаря.

У дітей найчастіше спостерігалися носові кровотечі, головний біль, подразнення слизової оболонки носа, чхання.

Системні побічні ефекти під час лікування назальними кортикостероїдами можуть виникати при застосуванні високих доз протягом тривалого часу.

Досвід післяреєстраційного застосування

Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею мометазону фуорату: печіння і подразнення в носі, анафілаксія, ангіоневротичний набряк, порушення смаку та нюху і перфорація носової перегородки.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 150 доз у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону з дозуючим насосом-розпилювачем, закритим ковпачком, у картонній коробці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія /

Unit III, Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, District Solan (H.P.) 173 205, India.