INHALAN®AZ

FLUTICASONA PROPIONATO 0,050 mg/dosis
AZELASTINA CLORHIDRATO 0,137 mg/dosis
PROSPECTO

Spray intranasal

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

Cada dosis de suspensión contiene:

Fluticasona propionato 0,05 mg, Azelastina clorhidrato 0,137 mg. Excipientes: sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético 0,01 mg, dextrosa 5 mg, celulosa microcristalina 1,5 mg, alcohol feniletilico 0,24 mg, cloruro de benzalconio 0,018 mg, polisorbato 80 0,005 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH 6,00, agua purificada c.s.p. 100 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Corticoesteroide antiinflamatorio asociado con un antagonista del receptor histamina H_1.

Cód. ATC: R01AD58

INDICACIONES

INHALAN AZ *Spray intranasal está* indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional en pacientes de 6 o más años de edad, que requieren tratamiento con fluticasona propionato y azelastina clorhidrato para el alivio sintomático.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

INHALAN AZ *Spray intranasal contiene* fluticasona propionato y azelastina clorhidrato: los mecanismos de acción descriptos a continuación para los componentes individuales se aplican también a INHALAN AZ *Spray intranasal.* Estos fármacos representan dos clases terapéuticas distintas: un corticoesteroide sintético y un antagonista del receptor histamina H_1.

Fluticasona propionato: en un corticoide sintético trifluorinado con actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual la fluticasona propionato afecta a los síntomas de rinitis alérgica. Se ha demostrado que los corticoesteroides tienen numerosos efectos en múltiples tipos de células (por ej.: mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores químicos (por ej.: histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) involucrados en la inflamación.

Azelastina clorhidrato: derivado de ftalazinona, azelastina exhibe actividad antagonista del receptor histamina H_1 en tejidos aislados, modelos en animales y humanos. La azelastina clorhidrato en INHALAN AZ se administra en una mezcla racémica sin que se observe diferencia en la actividad farmacológica entre los enantiómeros en los estudios in vitro. Su metabolito principal, desmetilazelastina, también posee actividad antagonista del receptor H_1.

Farmacodinámica

Efectos cardíacos: los estudios no mostraron evidencia de un efecto de azelastina clorhidrato spray intranasal suspensión sobre la repolarización cardíaca.

Los estudios realizados de interacción que investigaron los efectos de la repolarización cardíaca de azelastina clorhidrato y eritromicina o ketoconazol administrados concomitantemente por vía oral mostraron que estos fármacos no tuvieron efecto en QTc basado en el análisis de electrocardiogramas seriales.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: después de la administración intranasal de 2 aplicaciones en cada fosa nasal de la suspensión (200 µg de fluticasona propionato y 548 µg de azelastina clorhidrato) de INHALAN AZ, el promedio (± desviación estándar) de exposición pico en plasma ($C_{máx}$) fue del 10.3 ± 3.9 pg/mL para propionato de fluticasona y del 194,5 ± 74,4 pg/mL para azelastina y el promedio de exposición total (AUC) fue 97.7 ± 43.1 pg/mL *hora para fluticasona y 4217 ± 2618 pg/mL *hora para azelastina. El tiempo promedio hasta el pico de exposición ($T_{máx}$) de una dosis única fue de 1.0 hora para fluticasona y de 0.5 hora para azelastina.

Debido a la baja biodisponibilidad intranasal, los datos farmacocinéticos para propionato de fluticasona se obtuvieron por otras vías de administración. Los estudios con administración oral de fluticasona propionato marcada radioactivamente exhibieron una biodisponibilidad insignificante y alta extracción de plasma. La mayoría de la radioactividad circulante se debió al metabolito inactivo.

Distribución: después de la administración intravenosa, la fase de disposición inicial para fluticasona propionato fue rápida y consistente con alta solubilidad en lípidos y enlace a los tejidos. El volumen de distribución promedió 4.2 L/kg.

El porcentaje de fluticasona propionato unido a las proteínas plasmáticas promedió 91% sin una obvia relación con la concentración. La fluticasona propionato se une débilmente y de manera reversible a los eritrocitos y se equilibra libremente entre eritrocitos y plasma. La fluticasona propionato no se une significativamente a la transcortina humana.

Basado en la administración oral e intravenosa, el volumen en estado estable de la distribución de azelastina clorhidrato es 14,5 L/kg. Los estudios in vitro con plasma humano indican que la unión a la proteína plasmática de azelastina clorhidrato y su metabolito, desmetilazelastina, son de aproximadamente 88% y 0,7%, respectivamente.

Metabolismo: para fluticasona propionato, el único metabolito circulante detectado en el hombre es el ácido derivado 17 β-carboxílico, que se forma a través de la vía del CYP3A4. Este metabolito inactivo tuvo menos afinidad (aproximadamente 1/ 2000) que el fármaco relacionado para el receptor glucocorticoide del citosol de pulmón humano in vitro y en estudios en animales la actividad farmacológica fue insignificante. In vitro se detectaron otros metabolitos utilizando células cultivadas de hematoma humano que no se han detectado en el hombre. El promedio de clearance total de fluticasona propionato es relativamente alta (aproximadamente 66 L/h).

La azelastina clorhidrato es metabolizada de forma oxidativa en el principal metabolito activo, desmetilazelastina, por el sistema enzimático del citocromo P450. No se han identificado las isoformas P450 específicas responsables por la biotransformación de azelastina. El clearance total de azelastina es de aproximadamente 0,50 L/kg/hora.

Eliminación: después de la administración intravenosa de fluticasona propionato exhibió una cinética poliexponencial y tuvo una vida media de eliminación de aproximadamente 7,8 horas. Menos del 5% de la dosis oral radiorotulada se excretó en orina como metabolitos, con el resto excretado en heces como fármaco relacionada y metabolitos.

Después de la administración intranasal de INHALAN AZ *Spray intranasal,* la vida media para la eliminación de azelastina clorhidrato es de aproximadamente 25 horas. Aproximadamente 75% de una dosis oral de azelastina clorhidrato radiorotulada se excretó en heces con menos del 10% de azelastina sin cambios.

Poblaciones especiales: no se ha estudiado INHALAN AZ en ninguna población especial, y no se han obtenido datos farmacocinéticos específicos por género.

Deterioro hepático: después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticos no fueron influenciados por el deterioro hepático.

Deterioro renal: los estudios con dosis única por vía oral con azelastina clorhidrato, el deterioro renal (clearance de creatinina <50 mL/min) resultó en 70-75% más alto en $C_{máx}$ y AUC comparado con individuos sanos. El tiempo para alcanzar la concentración máxima no mostró cambios.

Edad: después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticos no se vieron influenciados por la edad.

Género: después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticos no se vieron influenciados por el género.

Raza: no se ha evaluado el efecto sobre la raza.

Interacciones medicamentosas: no se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con la asociación de fluticasona propionato con azelastina suspensión intranasal. Las interacciones medicamentosas de la asociación se espera que reflejen aquellas de los componentes individuales.
Eritromicina: en otro estudio sobre interacciones medicamentosas con dosis múltiples, la coadministración por vía oral de fluticasona propionato inhalado (500 ug dos veces al día) y eritromicina (333 mg tres veces por día) no afectó la farmacocinética de fluticasona propionato.
La co-administración de azelastina administrada por vía oral (4 mg dos veces al día) con eritromicina (500 mg tres veces al día durante 7 días) resultó en una $C_{máx}$ de 5,36 ± 2,6 ng/mL y AUC de 48,4 ± 24 ng·h/mL para azelastina.
Cimetidina y Ranitidina: en un estudio sobre interacción medicamentosa con dosis múltiples, cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó las concentraciones promedio de azelastina clorhidrato administrada por vía oral (4 mg dos veces al día) en aproximadamente 65%. La co-administración de azelastina clorhidrato administrada por vía oral (4 mg dos veces al día) con clorhidrato de ranitidina (150 mg dos veces al día) resultó en una $C_{máx}$ de 8,89 ± 3,28 ng/mL y AUC de 88,22 ± 40,43 ng●h/mL para azelastina clorhidrato, en tanto que la administración de azelastina clorhidrato sola resultó en una $C_{máx.}$ de 7,83 ± 4,06 ng/mL y AUC de 80,09 ± 43,55 ng●h/mL para azelastina clorhidrato.
Teofilina: no se observó ninguna interacción farmacocinética significativa con la coadministración de una dosis oral de 4 mg de azelatina clorhidrato dos veces al día y 300 o 400 mg de teofilina dos veces al día.
Ritonavir: la coadministración de fluticasona propionato y el potente inhibidor de CYP3A4, ritonavir, no se recomienda basado en un estudio sobre interacción medicamentosa cruzado. Las concentraciones de fluticasona propionato en plasma después de la administración de fluticasona propionato sapray nasal de base acuosa solo no fueron detectables (<10 pg/mL), y cuando se detectaron concentraciones, los niveles pico ($C_{máx.}$) promediaron 11,9 pg/mL (rango 10,8 a 14,1 pg/mL) y $AUC_{(0-T)}$ promedio 8,43 pg●hr/mL (rango, 4,2 a 18,8 pg●hr/mL). La $C_{máx}$ y $AUC_{(0-T)}$ de fluticasona propionato aumentó a 318 pg/mL (rango, 110 a 648 pg/mL) y 3.102,6 pg●hr/mL (rango 1.207,1 a 5.662,0 pg●hr/mL), respectivamente, después de la coadministración de ritonavir con fluticasona propionato Spray intranasal de base acuosa. Este aumento significativo en plasma a la exposición de fluticasona propionato resultó en una disminución significativa (86%) en el área bajo la curva de la concentración plasmática de cortisol versus tiempo (AUC).
Se debe tener precaución cuando otros potentes inhibidores de CYP3A4 se coadministran con fluticasona propionato. En un estudio sobre interacción medicamentosa la coadministración con fluticasona propionato inhalada por vía oral (1.000 µg) y ketoconazol (200 mg una vez al día) resultó en

un aumento de la exposición a la fluticasona propionato y redujo el cortisol en plasma del AUC, pero no tuvo efecto sobre la excreción urinaria de cortisol.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información sobre la dosis

La dosis recomendada de INHALAN AZ *Spray intranasal* es 1 aplicación por fosa nasal dos veces al día en casos de rinitis alérgica estacional. Cada aplicación contiene 50 µg de fluticasona propionato y 137 µg de azelastina clorhidrato (50 µg/137 µg).

Administrar INHALAN AZ *Spray intranasal* por vía intranasal solamente.

Instrucciones importantes para la administración del producto

Agitar el envase suavemente antes de cada uso.

Preparación: prepare el envase de INHALAN AZ antes de empezar a usar el producto presionando varias veces el dispositivo de spray hasta que aparezca un fino rocío. Cuando INHALAN AZ no ha sido utilizado por 14 días o más, este procedimiento se debe realizar nuevamente, pero presionando una sola vez el dispositivo de spray o hasta que aparezca un fino roció. Evite el contacto de INHALAN AZ con los ojos. Si esto le ocurre, lávese los ojos con agua durante 10 minutos, al menos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad reconocida frente a cualquier principio activo y/o cualquiera de sus componentes. No emplear en niños menores de 6 años de edad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Somnolencia

Los estudios mostraron que algunos pacientes han manifestado somnolencia. Los pacientes deben tener la precaución de no realizar tareas peligrosas que requieran la completa atención mental y coordinación motora, tales como operar maquinaria o manejar un vehículo después de la administración INHALAN AZ. Se debe evitar el uso concurrente de INHALAN AZ con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central dado que puede ocasionar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro adicional del desempeño del sistema nervioso central.

Efectos nasales locales

Los estudios mostraron epitaxis más frecuentemente en pacientes tratados con fluticasona propionato y azelastina clorhidrato *Spray intranasal.*

Se ha informado instancias de ulceración nasal y perforación nasal septal en pacientes que se aplicaban corticoesteroides por vía intranasal. No se observaron casos de perforación nasal septal en los estudios con fluticasona propionato y azelatina clorhidrato.

Debido al efecto inhibitorio de los corticoesteroides sobre la curación de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente ulceración nasal, cirugía nasal o perforación septal no deben utilizar INHALAN AZ *Spray intranasal* hasta que se haya producido la curación.

Se detectó el desarrollo de infecciones localizadas en nariz y faringe por *Candida albicans* cuando se administró fluticasona propionato por vía nasal. Cuando se desarrollan estas infecciones, se puede requerir el tratamiento con la terapia local apropiada y la suspensión del tratamiento con INHALAN AZ. Los pacientes que usan INHALAN AZ durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente por evidencia de infecciones por *Candida* u otros signos de efectos adversos en la mucosa nasal.

Glaucoma, cataratas y corioretinopatía central serosa

*L*os corticoesteroides nasales e inhalados pueden resultar en el desarrollo de glaucoma y/o cataratas. Por eso, se debe garantizar un monitoreo estrecho de los pacientes con cambios en la visión o con

antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma y/o cataratas. En otros casos puede presentar una distorsión de la visión por acumulación de líquido debajo de la retina (corioretinopatía central serosa).

Inmunosupresión

Las personas que están utilizando fármacos, tales como corticoesteroides, que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o aún fatal en niños o adultos susceptibles que estén usando corticoesteroides. En niños o adultos que no habían tenido estas enfermedades o no estaban debidamente inmunizados, se debe tener particular cuidado para evitar la exposición a dichas enfermedades. Se desconoce la forma en que la dosis, vía de administración y duración de la administración de corticoesteroides afecta el riesgo de desarrollar una infección diseminada. También se desconoce la contribución de una enfermedad subyacente y/o tratamiento previo con corticoesteroides a dicho riesgo. Si el paciente se ve expuesto a varicela, se puede indicar la profilaxis con inmunoglobulina para varicela zoster (VZIG). Si el paciente se ve expuesto a sarampión, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG). Ver los respectivos prospectos completos para una información completa sobre VZIG e IG. Si se desarrolla varicela, se puede tomar en consideración el tratamiento con agentes antivirales.

Los corticoesteroides se deben usar con precaución, aunque preferentemente no se deben utilizar, en pacientes con infecciones tuberculosas inactivas del tracto respiratorio; infecciones micóticas o bacteriales locales o sistémicas no tratadas: infecciones virales o parasíticas sistémicas, herpes ocular simple dado el potencial de empeoramiento de estas infecciones.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA)

Cuando se utilizan esteroides intranasales a dosis superiores a las recomendadas o en individuos susceptibles a las dosis recomendadas pueden aparecer los efectos sistémicos de los corticoesteroides, tales como hipercorticismo y supresión adrenal. Si se producen tales cambios, la dosis de INHALAN AZ *Spray intranasal* debe suspenderse lentamente, siguiendo la misma línea que se adopta para la interrupción de la administración de corticoesteroides por vía oral. El uso concomitante de corticoesteroides intranasales con otros corticoesteroides inhalados puede aumentar el riesgo de los signos o síntomas de hipercorticismo y/o supresión del eje HPA.

El reemplazo de un corticoesteroide sistémico por un corticoesteroide tópico puede verse acompañado por signos de insuficiencia adrenal, y además, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de la interrupción del medicamento, por ejemplo: dolor muscular y/o articular, laxitud y depresión. Los pacientes previamente tratados por largos períodos con corticoesteroides sistémicos y transferidos a corticoesteroides tópicos deben ser cuidadosamente monitoreados por insuficiencia renal aguda en respuesta al stress. En aquellos pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas que requieren tratamiento con corticoesteroides sistémicos a largo plazo, una disminución demasiado rápida de los corticoesteroides sistémicos puede provocar una severa exacerbación de estos síntomas.

Uso de inhibidores del Citocromo P450 3A4

Ritonavir y otros potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden aumentar en plasma significativamente con la exposición a fluticasona propionato, lo que resulta en una significativa reducción sérica de las concentraciones de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se informó de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben fluticasona propionato y ritonavir, lo que resulta en efectos corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por ello, no se recomienda la coadministración de fluticasona propionato y azelastina clorhidrato *Spray intranasal* y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos colaterales con corticoesteroides sistémicos.

Se debe tener precaución en la coadministración de INHALAN AZ *Spray intranasal* y otros potentes inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol.

Efectos sobre el crecimiento

Los corticoesteroides pueden ocasionar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. Monitorear el crecimiento rutinariamente de los pacientes pediátricos que reciben INHALAN AZ *Spray intranasal.*

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

INHALAN AZ *Spray intranasal*

Efectos teratogénicos: **embarazo Categoría C.**

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal con azelastina clorhidrato y fluticasona propionato en ratones, ratas y/o conejos revelaron evidencia de teratogenicidad, como así también otros efectos tóxicos en el desarrollo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, INHALAN AZ debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Fluticasona propionato

***Efectos teratogénicos*:** se ha demostrado que los corticoesteroides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administró en forma sistémica en dosis relativamente bajas. Los estudios subcutáneos en ratón y rata con dosis de aproximadamente iguales o 4 veces superiores, respectivamente, a la dosis intranasal diaria máxima recomendada en humanos (MRHDID) en adultos (sobre una base de µg/m^2 en dosis a la madre de 45 a 100 µg/kg, respectivamente), revelaron la toxicidad fetal característica de las sustancias corticoesteroides potentes, incluyendo retardo en el crecimiento embrionario, onfalocele, paladar abierto y retardo de la osificación craneana.

En conejos se observó disminución del peso fetal y paladar abierto con una dosis de subcutánea menor que la MRHDID en adultos (sobre una base de 4 µg/kg).

Sin embargo, no se informaron efectos teratogénicos con las dosis orales de aproximadamente hasta 25 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de µg/m^2 con una dosis a la madre de 300 µg/kg) de fluticasona propionato a conejos. En este estudio no se detectó fluticasona propionato en plasma, consistente con la baja biodisponibilidad establecida después de la administración oral.

La experiencia con corticoesteroides orales desde su introducción en lo farmacológico, como opuesto a lo fisiológico, las dosis sugieren que los roedores son más propensos a sufrir efectos teratogénicos que los humanos. Además, dado que hay un aumento natural en la producción de corticoesteroides durante el embarazo, la mayoría de las mujeres requerirán una dosis de corticoesteroide exógeno más baja y muchas no necesitarán tratamiento con corticoesteroides durante el embarazo.

Efectos no-teratogénicos: fluticasona propionato atraviesa la placenta después de la administración oral de aproximadamente 4 a 25 veces la MRHDID en adultos (sobre una base de µg/m^2 con dosis a la madre de 100 µg/kg) y 300 µg/kg administrados a ratas y conejos, respectivamente).

Azelastina clorhidrato

***Efectos teratogénicos*:** azelastina clorhidrato administrado en ratones causó muerte embriofetal, malformaciones, retardo en la osificación y disminución del peso fetal con la dosis por vía oral de aproximadamente 610 veces la dosis máxima intranasal recomendada en humanos diariamente (MRHDID) en adultos (sobre una base de mg/m^2 en una dosis maternal de 68,6 mg/kg). Esta dosis también provocó toxicidad maternal, tal como lo evidenció la disminución del peso corporal. No se presentaron efectos sobe la madre o el feto con una dosis que fue aproximadamente 26 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m^2 en la dosis para la madre de 3 mg/kg).

En ratas, la administración de azelastina clorhidrato provocó malformaciones (oligodactilia y braquidactilia) y variaciones esqueléticas, en ausencia de toxicidad materna, con una dosis por vía oral de aproximadamente 530 veces la MRHDID en adultos (sobre una base de mg/m^2 en la dosis a la madre de 30 mg/kg). Con dosis de aproximadamente 1200 veces la MRHDID (sobre una base mg/m^2 a la madre de 68,6 mg/kg), azelastina clorhidrato también causó muerte embriofetal y disminución del peso fetal; sin embargo, esta dosis provocó severa toxicidad materna. No se presentaron efectos en la madre o el feto con una dosis de aproximadamente 53 veces el MRHDID (sobre una base de mg/m^2 con una dosis a la madre de 3 mg/kg).
Azelastina clorhidrato administrado en conejos provocó aborto, retardo en la osificación y disminución del peso fatal con dosis por vía oral de aproximadamente 1100 veces el MRHDID en adultos (sobre una base de mg/m^2 con una dosis a la madre de 30 mg/kg), sin embargo, estas dosis también resultaron en severa toxicidad materna. No se presentaron efectos en la madre o en el feto a dosis de aproximadamente 11 veces la MRHDID (sobre una base mg/m^2 con una dosis a la madre de 0,3 mg/kg).

Lactancia

Se desconoce si la fluticasona y la azelastina Intranasal se excretan en la leche materna humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana se debe tener precaución cuando se administre INHALAN AZ a mujeres en período de lactancia. Dado que no existe evidencia de estudios bien controlados en humanos sobre el uso de INHALAN AZ en mujeres en período de lactancia, en base a los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión sobre la conveniencia de interrumpir la lactancia o suspender la administración de INHALAN AZ, teniendo en cuenta la importancia para la madre.

Fluticasona propionato

Se desconoce si fluticasona propionato se excreta en la leche humana. Sin embargo, otros corticoesteroides se excretan en la leche humana. La administración subcutánea a ratas en períodos de lactancia 10 µg/kg de fluticasona propionato titriada (menos que la dosis intranasal máxima diaria recomendada en adultos sobre una base de µg/m^2) resultó en una radioactividad mensurable en la leche.

Azelastina clorhidrato

Se desconoce si azelastina clorhidrato se excreta en la leche humana.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de INHALAN AZ en pacientes pediátricos con edad inferior a 6 años.
Los estudios han establecido que los corticoesteroides intranasales pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos. Se ha observado este efecto en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje HPA, que sugiera que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible a la exposición a corticoesteroides sistémicos en pacientes pediátricos que algunos tests comúnmente utilizados para la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociadas con corticoesteroides intranasales, incluyendo el impacto sobre la altura final del adulto. No se ha estudiado adecuadamente el potencial de recuperar el nivel de crecimiento después de la suspensión del tratamiento con corticoesteroides intranasales. El crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben corticoesteroides intranasales, incluido INHALAN AZ deben ser monitoreados regularmente (por ej.: vía estadiometría). Los efectos sobre el crecimiento potencial del tratamiento prolongado se deben sopesar teniendo en cuenta los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos/beneficios de los tratamientos alternativos.

Uso Geriátrico

Los estudios con la asociación de fluticasona propionato con azelastina suspensión intranasal no incluyen suficiente cantidad de pacientes de más de 65 años de edad o mayores aún para determinar si responden de manera diferente con respecto a los pacientes más jóvenes.

En general, se debe ser cuidadoso en la selección de la dosis para pacientes mayores, comenzando habitualmente por el nivel más bajo del rango de dosis, que refleje la disminución de frecuencia en la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante o de otra terapia farmacológica.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con la asociación de fluticasona propionato con azelastina suspensión intranasal. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen aquellas de los componentes individuales.

***Depresores del Sistema Nervioso Central*:** debe evitarse el uso concurrente de INHALAN AZ con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central dado que provoca somnolencia y deterioro del desempeño del sistema nervioso central.

***Citocromo P450 3A4*:** ritonavir (un fuerte inhibidor de CYP3A4) aumentó significativamente en plasma la exposición de fluticasona propionato después de la administración de fluticasona propionato acuoso en Spray intranasal, lo que resultó en una reducción en suero significativa de las concentraciones de cortisol. Durante el uso post-comercialización hubo informes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que recibieron fluticasona propionato y ritonavir, que resulta en efectos corticoesteroides sistémicos, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por ello, no se recomienda la coadministración de fluticasona propionato y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente justifique el riesgo de efectos colaterales corticoesteroides sistémicos.

Ketoconazol (también un potente inhibidor de CYP3A4) administrado en dosis múltiples de 200 mg hasta el estado estable, aumentó la exposición en plasma de fluticasona propionato, redujo la AUC del cortisol, pero no tuvo efectos sobre la excreción urinaria de cortisol después de la administración de una dosis única de 1000 µg de fluticasona propionato por vía de inhalación oral. Se debe tener precaución cuando se coadministre INHALAN AZ con ketoconazol y otros potentes inhibidores conocidos de CYP3A4.

Toxicología pre-clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad con la asociación de fluticasona propionato con azelastina suspensión intranasal: sin embargo, hay estudios disponibles para los componentes activos individuales, azelastina clorhidrato y fluticasona propionato, tal como se describe a continuación.

Fluticasona propionato: fluticasona propionato no mostró potencial tumorogénico en ratones con dosis orales de 1.000 µg/kg (aproximadamente 20 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en adultos y aproximadamente 10 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en niños sobre una base de µg/m^2) durante 78 semanas o en ratas con una dosis de inhalación de mayor a 57 µg/kg (aproximadamente 2 veces el MRHDID en adultos sobre una base de µg/m^2) durante 104 semanas.

La fluticasona propionato no indujo mutación genética en células procariotas o eucariotas in vitro. No se observaron efectos clastogénicos significativos en linfocitos periféricos humanos cultivados in vitro o en el test de micronúcleo de ratón. No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en los estudios reproductividad llevados a cabo en ratas macho y hembra con dosis subcutáneas de hasta 50 µg/kg (aproximadamente 2 veces la MRHDID en adultos sobre una base de µg/m^2). El peso de la próstata se redujo significativamente con dosis subcutáneas de 50 µg/kg.

Azelastina clorhidrato: estudios en ratas y ratones, no mostraron evidencias de carcinogenicidad en dosis orales de hasta 30 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. Estas dosis fueron de aproximadamente

530 y 220 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en humanos (MRHDID) sobre una base de mg/m^2.
Azelastina clorhidrato no mostró efectos genotóxicos en el test de AMES, test de reparación de DNA, linfoma de ratón después del ensayo de mutación, test de micronúcleo de ratón, o test de aberración cromosomal en médula ósea de rata.
Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis por vía oral de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 500 veces la MRHDID en adultos sobre una base de mg/m^2). Con dosis de 68,6 mg/kg (aproximadamente 1200 veces la MRHDID sobre una base de mg/m^2), la duración de los ciclos estro se prolongó y la actividad copulatoria y la cantidad de preñeces disminuyeron. La cantidad de cuerpos luteales e implantaciones disminuyeron, sin embargo, la pérdida de pre-implantaciones no aumentó.

REACCIONES ADVERSAS
El uso de corticoesteroides sistémicos y locales puede provocar lo siguiente:
- Somnolencia.
- Efectos nasales locales, incluyendo epitaxis, ulceración nasal, perforación nasal septal, deterioro en la curación de heridas, e infección por Candida albicans.
- Cataratas y glaucoma.
- Inmunosupresión.
- Efectos en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), incluyendo reducción en el crecimiento.
- Puede ocurrir también disgeusia, dolor de cabeza, pirexia, tos, congestión nasal, rinitis, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor y diarrea.

Experiencia post-comercialización
Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.
Se han informado las siguientes reacciones adversas espontáneas durante la comercialización de azelastina clorhidrato Spray intranasal y se desconoce la relación causal con el fármaco: reacción anafilactoide, irritación en el lugar de aplicación, fibrilación atrial, dolor de pecho, confusión, disnea, edema facial, contracciones musculares voluntarias, dolor nasal, palpitaciones, parestesia, parosmia, prurito, rash, perturbaciones o pérdida del sentido del olfato y/o del gusto, tolerancia, retención urinaria, visión anormal y xeroftalmia.
Además, se han identificado los siguientes eventos durante el uso post-aprobación de fluticasona propionato Spray intranasal. Se han elegido estos episodios para su inclusión debido a su seriedad, frecuencia de informe o conexión causal con fluticasona propionato o una combinación de estos factores.
General: reacciones hipersensibles, incluyendo angioedema, rash cutáneo, edema de cara y lengua, prurito, urticaria, broncoespasmo, disnea sibilante y reacciones anafilácticas/anafilactoides, que en raros casos fueron severas.
Oído, nariz y garganta: alteración o pérdida del sentido del gusto y/o del olfato y, raramente, perforación nasal septal, úlcera nasal, dolor de garganta, irritación y sequedad de garganta, tos, ronquera, y cambios en la voz.
Ojos: sequedad e irritación, conjuntivitis, visión borrosa, glaucoma, aumento de la presión intraocular, y cataratas. Se han informado casos de supresión del crecimiento por corticoesteroides intranasales, incluyendo fluticasona propionato.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Asimismo, puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Casasco S.A.I.C. a través de farmacovigilancia@casasco.com.ar.

SOBREDOSIFICACIÓN

INHALAN AZ *Spray intranasal* contiene fluticasona propionato y azelastina clorhidrato; por ello, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales descriptos a continuación se aplican al producto.

Fluticasona propionato

La sobredosis de fluticasona propionato crónica puede resultar en signos/síntomas de hipercorticismo.

La administración intranasal de 2 mg (10 veces la dosis recomendada) de propionato de fluticasona dos veces al día durante 7 días en voluntarios humanos sanos fue bien tolerada. Las dosis únicas de propionato de fluticasona por vía oral de hasta 16 mg se han estudiado en voluntarios humanos sin que se informaran efectos tóxicos agudos. Repetidas dosis orales de hasta 80 mg diarios durante 10 días en voluntarios y dosis orales repetidas de hasta 10 mg diarios durante 14 días en pacientes fueron bien toleradas. Las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y las incidencias fueron similares en los grupos de tratamiento activo y placebo. La sobredosis aguda con esta forma farmacéutica es improbable.

Azelastina clorhidrato

No se han informado casos de sobredosis con clorhidrato de azelastina. La sobredosis aguda con clorhidrato de azelastina en adultos con esta forma farmacéutica es improbable que resulte en reacciones adversas clínicamente significativas, a excepción de un aumento de la somnolencia. Los estudios clínicos en adultos con dosis única de la formulación oral de clorhidrato de azelastina (hasta 16 mg) no han resultado en un aumento en la incidencia de reacciones adversas serias. Se deben utilizar medidas generales de soporte en caso de sobredosis. No existe antídoto conocido. La ingestión oral de antihistamínicos tiene el potencial de provocar serias reacciones adversas en niños. Conforme a esto, INHALAN AZ se debe mantener fuera del alcance de los niños.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten. 

Presentaciones

Envases con 1 frasco por 120 dosis.

Fecha de última revisión: Agosto de 2023.

Forma de conservación

- Conservar en su envase original, desde 15°C hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado N° 58.063
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.