

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vividrin Azelastin Kombipackung

0,5 mg/ml Augentropfen, Lösung und 1 mg/ml Nasenspray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Augentropfen, Lösung

1 ml Lösung enthält 0,5 mg Azelastinhydrochlorid. Ein Tropfen (ca. 30 Mikroliter) enthält 0,015 mg Azelastinhydrochlorid.

Nasenspray, Lösung

1 ml Lösung enthält 1 mg Azelastinhydrochlorid. Ein Sprühstoß (0,14 ml) enthält 0,14 mg Azelastinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Augentropfen, Lösung:

Ein Tropfen (ca. 30 Mikroliter) enthält 3,75 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid, entsprechend 0,125 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 5,5 – 6,5; Osmolalität: 216 – 324 mOsmol/kg

Nasenspray, Lösung

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 6,4 – 7,2; Osmolalität: 250 – 325 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis (z.B. Heuschnupfen in Kombination mit allergischer Bindehautentzündung) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Augentropfen, Lösung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren ist zweimal täglich (morgens und abends) je ein Tropfen in jedes Auge einzutropfen. Falls erforderlich kann diese Dosis bis auf viermal täglich je 1 Tropfen pro Auge erhöht werden.

Bei zu erwartender Allergenbelastung sollten die Augentropfen prophylaktisch vor Verlassen des Hauses angewendet werden.

Nasenspray, Lösung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren ist zweimal täglich (morgens und abends) je 1 Sprühstoß pro Nasenloch einzusprühen (entspricht 0,56 mg Azelastinhydrochlorid/Tag).

Dauer der Anwendung

Vividrin Azelastin Kombipackung kann bis zum Abklingen der Beschwerden angewendet werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Art, der Schwere und dem Verlauf der Beschwerden. Die Dauer einer **ununterbrochenen Behandlung mit den Augentropfen darf 6 Wochen nicht überschreiten**, ohne vorher einen Arzt zu konsultieren. Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sich die Symptome nach 48 Stunden verschlimmern oder nicht bessern.

Das Nasenspray eignet sich zur Langzeitanwendung.

Patienten müssen die Haltbarkeit der Flaschen nach dem Öffnen beachten.

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Behandlung mit Vividrin Azelastin Kombipackung vor.

Kinder unter 6 Jahren

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Dosierung und Pharmakokinetik vor, deshalb sollte Vividrin Azelastin Kombipackung bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Augentropfen, Lösung

Zur Anwendung am Auge.

Die Augentropfen sind mit leicht nach hinten geneigtem Kopf in den Bindehautsack einzutropfen. Bei der Anwendung der Augentropfen ist der Kontakt der Flaschenspitze mit dem Auge oder der Haut stets zu vermeiden.

Nasenspray, Lösung

Nasale Anwendung.

Einsprühen der Lösung in jedes Nasenloch bei aufrechter Kopfhaltung. Vor der ersten Anwendung, die Pumpe mehrmals (3 - 4-mal) drücken, bis ein gleichmäßiger Sprühnebel austritt.

Wurde das Nasenspray 6 Tage oder länger nicht angewendet, ist die Pumpe durch mehrmaliges Drücken nach unten und Wiederfreigabe erneut zu aktivieren, bis ausreichend feiner Sprühnebel austritt. Nach der Anwendung die Sprühpumpe mit einem sauberen Tuch abwischen und die Schutzkappe wieder aufstecken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augentropfen, Lösung

Die Augentropfen sind nicht zur Behandlung von Infektionen am Auge bestimmt.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Nasenspray, Lösung:

Wenn der Kopf während der Anwendung zu weit nach hinten geneigt ist, kann es aufgrund einer erhöhten Absorption zu Schläfrigkeit und bitterem Geschmack kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vividrin Azelastin Kombipackung durchgeführt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht beobachtet worden. Gleichzeitiger Alkoholgenuß unter der Gabe von Antihistaminika kann unter Umständen zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen und sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Vividrin Azelastin Kombipackung mit anderen Antihistaminika und/oder zentral wirksamen Arzneimitteln sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu einer Anwendung von Azelastin in der Schwangerschaft liegen keine, oder nur unzureichende Daten vor. Nach der Gabe von hohen oralen Dosen sind in Tierversuchen embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Mortalität, Wachstumsretardierungen, Skelettmissbildungen) beobachtet worden. Obwohl die lokale Anwendung als Nasenspray, Lösung oder Augentropfen, Lösung zu einer geringeren systemischen Exposition führt als eine orale Behandlung mit Tabletten, soll Vividrin Azelastin Kombipackung im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorsichtshalber nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft kann Vividrin Azelastin Kombipackung bei dringendem Bedarf und unter medizinischer Überwachung verwendet werden.

Stillzeit

Azelastin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb wird die Anwendung von Vividrin Azelastin Kombipackung während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

In Tierstudien wurden nach oraler Gabe Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Anwendung von Vividrin Azelastin (Kombipackung) ist sehr selten über Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Erschöpfung, Schwindel- oder Schwächegefühl, die auch durch das Krankheitsgeschehen bedingt sein können, berichtet worden. In diesen Fällen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Besonders sollte beachtet werden, dass Alkohol die Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtern kann.

Augentropfen, Lösung

Patienten mit allergischer Konjunktivitis leiden häufig unter tränenden und juckenden Augen wodurch das Sehvermögen beeinträchtigt werden kann. Die Anwendung von Vividrin Azelastin Kombipackung kann auch bei bestimmungsgemäßem

Gebrauch unmittelbar nach dem Eintropfen in den Bindehautsack das Sehen beeinträchtigen und somit Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit sowie auf die Bedienung von Maschinen haben. Patienten sollten daher angewiesen werden abzuwarten, bis sich das Sehvermögen nach dem Eintropfen wieder normalisiert hat.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Augentropfen, Lösung

[MedDRA-System Organklassendaten- bank]	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen (wie Hautausschlag und Juckreiz)
Erkrankungen des Nervensystems		Bitterer Geschmack	
Augenerkrankungen	Leichte, vorübergehende Reizung im Auge		

Nasenspray, Lösung

[MedDRA-System Organklassendaten- bank]	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Bitterer Geschmack ¹ , der zuweilen Übelkeit verursachen kann			Schwindel, Somnolenz (Benommenheit, Schläfrigkeit)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Reizung der bereits entzündlich veränderten Nasenschleimhaut (Brennen, Kribbeln), Niesen, Nasenbluten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Abgeschlagenheit (Mattigkeit, Erschöpfung), Schwindel- oder Schwächegefühl ²

¹ meist aufgrund unsachgemäßer Anwendung (zurückgeneigtem Kopf, siehe Abschnitt 4.2)

² die auch durch das Krankheitsgeschehen selbst bedingt sein können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach okulärer und nasaler Anwendung sind keine spezifischen Überdosierungsreaktionen bekannt und bei dieser Art der Anwendung auch nicht zu erwarten.

Erfahrungen nach Applikation toxischer Dosen von Azelastinhydrochlorid beim Menschen liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation ist aufgrund tierexperimenteller Befunde mit zentralnervösen Erscheinungen (darunter Benommenheit, Verwirrtheit, Koma, Tachykardie und Hypotonie) zu rechnen. Die Behandlung muss symptomatisch erfolgen. Ein Antidot ist nicht bekannt. Abhängig von der verschluckten Menge wird bei der übermäßigen Anwendung des Nasensprays eine Magenspülung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Augentropfen, Lösung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und Antiallergika; Andere Antiallergika
ATC-Code: S01GX07

Nasenspray, Lösung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung; Antiallergika, exkl. Corticosteroide
ATC-Code: R01AC03

Wirkmechanismus

Azelastin, ein Phthalazinon-Derivat, ist eine stark und langanhaltend antiallergisch wirksame Substanz mit selektiv H₁-Rezeptor antagonistischen Eigenschaften.

In-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Azelastin die Synthese oder Freisetzung von Mediatoren der Sofort- und Spätreaktion allergischer Reaktionen hemmt, z.B. von Histamin, Leukotrienen, Prostaglandinen, plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Eosinophil Cationic Protein (ECP) und Serotonin. Darüber hinaus wird das Auftreten intrazellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) auf nasalen und okulären Epithelzellen vermindert und damit die Einwanderung von Entzündungszellen erschwert.

Nach okulärer und nasaler Anwendung wurde zusätzlich ein antientzündlicher Effekt des Azelastins gesehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

EKG-Auswertungen von Langzeitstudien an Patienten bestätigen, dass die orale Mehrfachgabe von Azelastin in hoher Dosierung keinen klinisch relevanten Einfluss auf das korrigierte QT (QTc)-Intervall hat.

Bei über 3700 Patienten, die oral mit Azelastin behandelt wurden, wurden keine ventrikulären Arrhythmien oder Torsade de Pointes festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik (systemische Pharmakokinetik)

Nach oraler Gabe wird Azelastin schnell resorbiert, wobei die absolute Verfügbarkeit 81 % beträgt. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht. Das hohe Verteilungsvolumen weist auf eine bevorzugte Verteilung in periphere Kompartimente hin. Aufgrund der relativ niedrigen Plasmaeiweiß-Bindung von 80-90 % sind Verdrängungs-Wechselwirkungen wenig wahrscheinlich.

Die Eliminations-Halbwertszeit aus dem Plasma beträgt für Azelastin nach Einmalgabe etwa 20 Stunden, für den ebenfalls therapeutisch aktiven Hauptmetaboliten N-Desmethy laz elastin ca. 45 Stunden. Azelastin wird zum größten Teil mit den Fäzes ausgeschieden.

Die anhaltende Ausscheidung geringer Dosisanteile mit den Fäzes lässt vermuten, dass ein enterohepatischer Kreislauf vorliegt.

Pharmakokinetik bei Patienten (topische Pharmakokinetik)

Bei Patienten mit allergischer Rhinitis betrug der mittlere Plasmaspiegel im *Steady-State*, zwei Stunden nach nasaler Anwendung, bei einer täglichen Gesamtdosis von 0,56 mg Azelastinhydrochlorid (zweimal täglich je ein Sprühstoß pro Nasenloch), 0,65 ng/ml, der jedoch nicht mit klinisch relevanten systemischen Nebenwirkungen verbunden war. Aufgrund der dosislinearen Kinetik ist bei Erhöhung der Tagesdosis mit einem Anstieg der mittleren Plasmaspiegel zu rechnen.

Nach wiederholter okulärer Anwendung der Augentropfen (bis zu viermal täglich einen Tropfen pro Auge) wurden sehr niedrige $C_{\max}$ Spiegel im *Steady-State* gemessen, die bei oder unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nasenspray und Augentropfen ist deshalb nicht mit einer klinisch relevanten Erhöhung der Plasmaspiegel zu rechnen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nach oraler Verabreichung von Azelastinhydrochlorid an erwachsene Tiere wurden bei Dosen, die, bezogen auf das Körpergewicht, je nach untersuchter Tierspezies dem 300- bis 1700-fachen der maximal humantherapeutischen Tagesdosis entsprachen, Effekte auf das ZNS (Abnahme der spontanen Motilität, Erregung, Tremor, Krämpfe) beobachtet. Junge Ratten zeigten entsprechende Befunde beim ca. 100-fachen der oralen humantherapeutischen Dosis.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die 6-monatige intranasale Verabreichung an Ratten und Hunden ergab bis zu den maximal verabreichten Dosen des Nasensprays (Ratte: ca. 130-faches, Hund: ca. 25-faches der intranasalen humantherapeutischen Dosis bezogen auf das Körpergewicht) keine lokalen und organspezifischen Toxizitätsbefunde.

Sensibilisierung

Azelastinhydrochlorid besaß in Untersuchungen am Meerschweinchen keine sensibilisierenden Eigenschaften.

Mutagenität/Kanzerogenität

Azelastin zeigte in *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial, noch zeigte sich ein karzinogenes Potenzial an Ratten und Mäusen.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen und weiblichen Ratten verursachte Azelastin bei oralen Dosen von mehr als 3,0 mg/kg/Tag einen dosisabhängig erniedrigten Fertilitätsindex.

In Studien zur chronischen Toxizität traten jedoch weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren substanzspezifische Veränderungen der Reproduktionsorgane auf.

Embryotoxische und teratogene Effekte traten bei trächtigen Ratten, Mäusen und Kaninchen nur im maternal-toxischen Dosisbereich auf. So wurden zum Beispiel Skelettmissbildungen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen von 68,6 mg/kg/Tag beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Augentropfen, Lösung

Benzalkoniumchlorid

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Hypromellose

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

Nasenspray, Lösung

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Hypromellose 2910

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)

Citronensäure

Natriumchlorid

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Augentropfen, Lösung

Haltbarkeit nach Anbruch: 4 Wochen.

Nasenspray, Lösung

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vividrin Azelastin Kombipackung enthält:

1 Flasche Augentropfen mit 6 ml Lösung und

1 Flasche Nasenspray mit 10 ml Lösung

Augentropfen, Lösung

Weißer Low-Density Polyethylen Flasche (LDPE) und Tropfer mit weißer High-Density Polyethylen (HDPE) Schraubkappe.

Nasenspray, Lösung

Mehrdosenbehältnis aus Kunststoff (bestehend aus High-Density Polyethylen) mit einer Dosierpumpe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin
Deutschland
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000926.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig