

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AzelaFlutiHEXAL 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 1000 Mikrogramm Azelastinhydrochlorid und 365 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Ein Sprühstoß (0,14 g) enthält 137 Mikrogramm Azelastinhydrochlorid (= 125 Mikrogramm Azelastin) und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein Sprühstoß (0,14 g) enthält 0,014 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension

Weiß, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung von Symptomen der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für einen vollständigen therapeutischen Nutzen ist eine regelmäßige Anwendung wichtig. Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Ein Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends).

Kinder unter 12 Jahren

AzelaFlutiHEXAL wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es liegen keine Daten von Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion vor.

Dauer der Behandlung

AzelaFlutiHEXAL ist zur Langzeitanwendung geeignet.

Die Dauer der Behandlung sollte dem Zeitraum der Allergenexposition entsprechen.

Art der Anwendung

AzelaFlutiHEXAL ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt.

Gebrauchsanweisung

Vorbereitung des Sprays

Vor jedem Gebrauch ist die Flasche für ca. 5 Sekunden lang gut zu schütteln, indem diese nach oben und nach unten gekippt wird, danach wird die Schutzkappe abgenommen. Vor der ersten Anwendung muss AzelaFlutiHEXAL vorbereitet werden, indem die Pumpe 6-mal nach unten gedrückt und wieder losgelassen wird.

Wenn AzelaFlutiHEXAL mehr als 7 Tage lang nicht benutzt wurde, ist das Spray erneut für die Nutzung vorzubereiten. Vor jedem Gebrauch ist die Flasche für ca. 5 Sekunden lang gut zu schütteln, indem diese nach oben und nach unten gekippt wird, danach wird die Schutzkappe abgenommen und die Pumpe einmalig betätigt, indem sie nach unten gedrückt und wieder losgelassen wird.

Anwendung des Sprays

Nach dem Putzen der Nase wird die Suspension einmal in jedes Nasenloch gesprüht, wobei der Anwender den Kopf leicht nach unten neigt (siehe Abbildung). Nach der Anwendung ist die Sprühdüse abzuwischen und die Schutzkappe wird wieder aufgesetzt.



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Markteinführung gab es Berichte über klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten. Diese resultierten in systemischen Kortikosteroideffekten einschließlich Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und Ritonavir vermieden werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Systemische Wirkungen von nasal anzuwendenden Kortikosteroiden können besonders dann auftreten, wenn eine Anwendung von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum erfolgt. Diese Effekte treten viel seltener als bei oralen Kortikosteroiden auf und können sich je nach Patient und verwendetem Kortikosteroidpräparat unterscheiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt, Glaukom und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern), ein.

Da AzelaFlutiHEXAL einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegt, ist bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung wahrscheinlich die systemische Exposition von intranasalem Fluticasonpropionat erhöht. Dies kann zu einem häufigeren Auftreten von systemischen Nebenwirkungen führen. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Eine Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden in höheren als den empfohlenen Dosierungen kann zu einer klinisch signifikanten adrenalen Suppression führen. Wenn es Hinweise für eine Überschreitung der empfohlenen Dosierung gibt, sollte in Stresssituationen oder vor geplanten Operationen eine zusätzliche systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Die Dosierung von intranasalen Fluticason-Formulierungen sollte generell auf die niedrigste Dosis reduziert werden, die noch eine effektive Kontrolle der Rhinitis-Symptome gewährleistet. Höhere Dosierungen als die empfohlene Dosis (siehe Abschnitt 4.2) wurden bei Azelastin/Fluticason-haltigen Nasensprays nicht geprüft. Wie bei allen nasal

anzuwendenden Kortikosteroiden sollte immer dann die gesamte systemische Belastung mit Kortikosteroiden bedacht werden, wenn gleichzeitig andere Formen einer Kortikosteroidbehandlung verschrieben werden.

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Kortikosteroide in zugelassenen Dosierungen erhielten. Da Jugendliche ebenfalls noch wachsen können, wird empfohlen, auch die Körpergröße von Jugendlichen regelmäßig zu kontrollieren, die eine längerfristige Behandlung mit einem nasal anzuwendenden Kortikosteroid erhalten. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosierung des nasal anzuwendenden Kortikosteroids wenn möglich auf die niedrigste Dosierung zu reduzieren, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Bei Patienten mit einer Veränderung des Sehvermögens oder mit einer Vorgeschichte von erhöhtem Augeninnendruck, Glaukom und/oder Katarakt ist eine engmaschige Kontrolle geboten.

Sollte es Grund zur Annahme geben, dass die Nebennierenrindenfunktion beeinträchtigt ist, ist Vorsicht geboten, wenn die Patienten von der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden auf AzelaFlutiHEXAL umgestellt werden.

Bei Patienten, die an Tuberkulose oder einer anderen nicht behandelten Infektionskrankheit leiden, sich vor Kurzem einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten oder eine Verletzung der Nase oder des Mundes aufweisen, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bzgl. einer Behandlung mit AzelaFlutiHEXAL getroffen werden.

Infektionen der oberen Atemwege sollten antibakteriell bzw. antimykotisch behandelt werden, stellen aber keine spezifische Kontraindikation zur Behandlung mit AzelaFlutiHEXAL dar.

AzelaFlutiHEXAL enthält Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann bei längerer Anwendung Schwellungen der Nasenschleimhaut hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fluticasonpropionat

Unter Normalbedingungen werden nach der nasalen Anwendung geringe Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht, was auf den ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und die hohe systemische Clearance durch das Cytochrom P450 3A4 in Darm und Leber zurückzuführen ist. Daher sind klinisch signifikante Wechselwirkungen durch Fluticasonpropionat unwahrscheinlich.

Eine Studie an gesunden Probanden zur Untersuchung von Wechselwirkungen hat gezeigt, dass Ritonavir (ein starker Cytochrom P450 3A4-Inhibitor) die Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat stark erhöhen kann, was zu deutlich verringerten Serumkortisolspiegeln führt. Nach Markteinführung gab es Berichte über klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig intranasales oder inhalatives Fluticasonpropionat und Ritonavir erhielten, was zu systemischen Kortikosteroideffekten führte. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Studien haben gezeigt, dass andere Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4 vernachlässigbare (Erythromycin) und geringe (Ketoconazol) Anstiege der systemischen Konzentration von Fluticasonpropionat ohne deutliche Reduktion des Serumkortisolspiegels bewirken. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung mit potenten Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren (wie z. B. Ketoconazol) aufgrund eines möglichen Anstiegs der systemischen Wirkungen von Fluticasonpropionat nur mit Vorsicht erfolgen.

Azelastinhydrochlorid

Spezifische Untersuchungen von Wechselwirkungen mit Azelastinhydrochlorid Nasenspray wurden nicht durchgeführt. Es wurden Untersuchungen von Wechselwirkungen mit hohen oralen Dosen durchgeführt. Diese haben jedoch keine Relevanz für Azelastinhydrochlorid-haltiges Nasenspray, da die empfohlenen nasalen Dosierungen nur zu einer wesentlich niedrigeren systemischen Exposition führen.

Dennoch sollte Azelastinhydrochlorid bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa oder auf das Zentralnervensystem wirkende Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden, da die sedative Wirkung verstärkt werden kann. Alkohol kann diesen Effekt ebenfalls verstärken (siehe Abschnitt 4.7).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen nur begrenzte Daten zur Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat bei Schwangeren vor. Während einer Schwangerschaft sollte AzelaFlutiHEXAL daher nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob nasal angewendetes Azelastinhydrochlorid, Fluticasonpropionat oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergeht. Während der Stillzeit sollte AzelaFlutiHEXAL nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Neugeborene/den Säugling.

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

AzelaFlutiHEXAL hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In Einzelfällen können bei der Anwendung von AzelaFlutiHEXAL Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erschöpfung, Schwindel- oder Schwächegefühl auftreten, die auch durch das Krankheitsgeschehen selbst bedingt sein können. In diesen Fällen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt sein. Alkohol kann diese Wirkung verstärken.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig kommt es nach der Anwendung zu einem substanzspezifischen unangenehmen Geschmack (meist aufgrund unsachgemäßer Anwendung, d. h. bei zu weit zurück geneigtem Kopf während der Anwendung).

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufigkeit System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem (Gesichts- oder Zungenödeme und Hautausschlag) und Bronchospasmus	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Dysgeusie (unangenehmer Geschmack), unangenehmes Geruchsempfinden			Schwindel, Somnolenz (Benommenheit, Schläfrigkeit)	
Augenerkrankungen*					Glaukom, Erhöhung des Augeninnendrucks, Katarakt	verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenbluten		Beschwerden an der Nase (einschließlich Nasenreizung, Brennen, Jucken), Niesen, trockene Nasenschleimhaut, Husten, Halstrockenheit, Rachenreizung		Perforation der Nasenscheidewand**, Schleimhauterosion	Nasengeschwüre
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Mundtrockenheit	Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Abgeschlagenheit (Mattigkeit, Erschöpfung), Schwächegefühl (siehe Abschnitt 4.7)	
* Es wurde eine geringe Zahl von Spontanmeldungen berichtet, die nach Dauerbehandlung mit intranasal angewandtem Fluticasonpropionat aufgetreten sind. ** Perforationen der Nasenscheidewand wurden nach intranasaler Anwendung von Kortikosteroiden beobachtet.						

Systemische Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit einigen intranasalen Kortikosteroiden auftreten, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasale Kortikosteroide erhielten. Wachstumsverzögerungen sind auch bei Jugendlichen möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Langzeitanwendung von nasalen Kortikosteroiden wurde in seltenen Fällen das Auftreten von Osteoporose beobachtet.

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: <https://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei nasaler Anwendung sind keine Überdosierungsreaktionen zu erwarten.

Es liegen keine Daten von Patienten zu den Effekten einer akuten oder chronischen Überdosierung von intranasal angewendetem Fluticasonpropionat vor.

Die intranasale Anwendung von zweimal täglich 2 Milligramm Fluticasonpropionat (das 10-Fache der empfohlenen Tagesdosis) über 7 Tage hatte bei gesunden Probanden keine Auswirkung auf die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion.

Eine Behandlung mit höheren als den empfohlenen Dosierungen über einen langen Zeitraum kann zu einer vorübergehenden Suppression der Nebennierenfunktion führen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit AzelaFlutiHEXAL mit einer Dosierung fortgesetzt werden, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet. Die Nebennierenrindenfunktion wird sich innerhalb von wenigen Tagen erholen und kann durch die Messung von Plasmakortisol überprüft werden.

Bei Überdosierung nach versehentlicher oraler Aufnahme ist aufgrund tierexperimenteller Befunde mit Störungen des zentralen Nervensystems (einschließlich Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Koma, Tachykardie und Hypotonie) zu rechnen, die durch Azelastinhydrochlorid verursacht werden. Die Behandlung dieses Krankheitsbildes muss symptomorientiert erfolgen. Je nach verschluckter Menge wird eine Magenspülung empfohlen. Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung; Corticosteroide; Fluticason, Kombinationen
ATC-Code: R01AD58

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Effekte

AzelaFlutiHEXAL enthält Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben und synergistische Wirkungen hinsichtlich der Besserung der Symptome von allergischer Rhinitis und Rhinokonjunktivitis besitzen.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit einer sehr hohen Affinität für den Glukokortikoidrezeptor und einer stark entzündungshemmenden Wirkung, d. h. es zeigte eine 3-5-fach höhere Potenz als Dexamethason bei der Bestimmung zur Glukokortikoidrezeptorbindung und Genexpression an geklonten Humanzellen.

Azelastinhydrochlorid

Azelastin ist ein Phthalazinon-Derivat und wird als stark und langanhaltend wirksame antiallergische Substanz mit selektiven H₁-antagonistischen, Mastzell-stabilisierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften eingestuft. Die Daten aus *In-vivo*- (präklinisch) und *In-vitro*-Studien zeigen, dass Azelastin die Synthese bzw. Freisetzung von chemischen Mediatoren hemmt, die bekannterweise an den allergischen Reaktionen der frühen und späten Phase beteiligt sind, wie z. B. Leukotriene, Histamin, plättchenaktivierender Faktor (PAF) und Serotonin.

Eine Linderung der nasalen allergischen Symptome ist innerhalb von 15 Minuten nach der Anwendung zu beobachten.

Azelastin/Fluticasonpropionat-haltiges Nasenspray

In vier klinischen Studien an Erwachsenen und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis führte die Anwendung von Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray in der Dosierung von einem Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich im Vergleich zu Placebo und jeweils einzeln angewendetem Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat zu einer signifikanten Verbesserung der Nasensymptome (welche laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen und Juckreiz subsumieren). Außerdem verbesserte Azelastin/Fluticasonpropionat-haltiges Nasenspray in allen vier Studien signifikant die Augensymptome (welche Juckreiz, tränende/wässrige Augen und Rötung der Augen subsumieren) und die krankheitsbezogene Lebensqualität des Patienten (anhand des Fragebogens zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis [Rhinokonjunktivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ]).

Im Vergleich zu einem auf dem Markt befindlichen Fluticasonpropionat-haltigen Nasenspray wurde mit einem Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray eine wesentliche Symptomverbesserung (50%-ige Reduktion der Schwere der nasalen Symptome) signifikant früher (mindestens 3 Tage) erreicht. Die statistisch signifikante Wirkung von Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray gegenüber Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray wurde während einer einjährigen Studie bei Patienten mit chronisch persistierender allergischer Rhinitis und nicht-allergischer/vasomotorischer Rhinitis aufrechterhalten.

In einer Ambrosia-Pollenallergen-Expositions-kammer-Studie wurde 5 Minuten nach Anwendung von Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray (im Vergleich zu Placebo) eine erste statistisch signifikante Linderung der Symptome beobachtet. 15 Minuten nach der Anwendung von Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray berichteten 60 % der Patienten über eine klinisch relevante Verringerung der Symptomwerte um mindestens 30 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intranasaler Anwendung von zwei Sprühstößen Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray pro Nasenloch (548 µg Azelastinhydrochlorid und 200 µg Fluticasonpropionat) betrug die mittlere ($\pm$ Standardabweichung) maximale Plasmaexposition (C_{max}) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml für Azelastin bzw. $10,3 \pm 3,9$ pg/ml für Fluticasonpropionat und die mittlere Gesamtexposition (AUC) 4.217 ± 2.618 pg/ml*h für Azelastin bzw. $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*h für Fluticasonpropionat. Die mediane Zeit bis zur maximalen Exposition (t_{max}) einer Einzeldosis betrug 0,5 Stunden für Azelastin bzw. 1,0 Stunden für Fluticasonpropionat.

Beim Vergleich von Azelastin/Fluticasonpropionat-haltigem Nasenspray mit einem auf dem Markt befindlichen Fluticasonpropionat-haltigen Nasenspray war die systemische Exposition von Fluticasonpropionat um ca. 50 % erhöht. Azelastin/Fluticasonpropionat-haltiges Nasenspray war mit einem auf dem Markt befindlichen Azelastin-haltigen Nasenspray hinsichtlich der systemischen Exposition von Azelastin gleichwertig. Es gab keine Hinweise für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat.

Verteilung

Fluticasonpropionat hat ein großes Verteilungsvolumen im *Steady State* (ca. 318 Liter). Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Das Verteilungsvolumen von Azelastin ist groß; dies weist auf eine Verteilung vorwiegend in das periphere Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung beträgt 80-90 %.

Darüber hinaus haben beide Arzneimittel breite therapeutische Fenster. Arzneimittelverdrängungsreaktionen sind daher unwahrscheinlich.

Biotransformation

Fluticasonpropionat wird schnell aus dem Blutkreislauf entfernt, vorwiegend durch die Verstoffwechselung über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 in der Leber zu einem inaktiven Carbonsäure-Metaboliten. Verschlucktes Fluticasonpropionat unterliegt ebenso einem umfassenden First-Pass-Stoffwechsel.

Azelastin wird über verschiedene CYP-Isoenzyme, vor allem CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C19, zu N-Desmethyazelastin metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationsrate von intravenös angewendetem Fluticasonpropionat ist linear im Dosierungsbereich von 250-1.000 µg und durch eine rasche Plasmaclearance (1,1 Liter/min) charakterisiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 3-4 Stunden um ca. 98 % reduziert und die terminale Halbwertszeit von 7,8 h bezieht sich nur auf niedrige Plasmakonzentrationen. Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist unbedeutend (<0,2 %) und weniger als 5 % liegen als Carbonsäure-Metabolit vor. Die Ausscheidung von Fluticasonpropionat und dessen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Galle.

Nach einer Einzeldosis Azelastin beträgt die Halbwertszeit für die Plasmaelimination ca. 20-25 Stunden für Azelastin bzw. ca. 45 Stunden für den therapeutisch wirksamen Metaboliten N-Desmethy laz elastin. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Fäzes. Die anhaltende Ausscheidung kleinerer Mengen der Dosis in die Fäzes ist ein Hinweis darauf, dass ein gewisser entero-hepatischer Kreislauf stattfinden könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fluticasonpropionat

In den allgemeinen Toxikologiestudien wurden ähnliche Befunde beobachtet wie für andere Glukokortikoide. Diese stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität. Für Menschen, die mit der empfohlenen nasalen Dosierung behandelt werden, sind diese Befunde aufgrund der minimalen systemischen Exposition wahrscheinlich nicht relevant. In herkömmlichen Genotoxizitätstests sind keine genotoxischen Wirkungen von Fluticasonpropionat beobachtet worden. Darüber hinaus sind in zweijährigen Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen keine behandlungsbezogenen Anstiege der Tumorfrequenzen aufgetreten.

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen einschließlich Gaumenspalten und intrauteriner Wachstumsverzögerung hervorrufen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist, da die empfohlenen nasalen Dosen zu einer minimalen systemischen Exposition führen (siehe Abschnitt 5.2).

Azelastinhydrochlorid

Azelastinhydrochlorid besaß in Untersuchungen am Meerschweinchen keine sensibilisierenden Eigenschaften. Azelastin zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*- Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial, auch zeigte sich kein karzinogenes Potenzial an Ratten und Mäusen. Bei männlichen und weiblichen Ratten verursachte Azelastin bei oralen Dosen von mehr als 3 mg/kg/Tag einen dosisabhängigen Abfall des 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 Ratten, Mäusen und Kaninchen nur bei maternal-toxischen Dosen auf (so wurden z. B. Skelettmissbildungen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen von 68,6 mg/kg/Tag beobachtet).

Azelastin/Fluticasonpropionat-haltiges Nasenspray

Azelastin/Fluticasonpropionat-haltiges Nasenspray zeigte in intranasalen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen bei Ratten über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen und bei Hunden über 14 Tage keine neuen unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu den einzelnen Komponenten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Glycerol
mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Polysorbat 80 [pflanzlich]
Benzalkoniumchlorid
2-Phenylethan-1-ol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glas-Flasche (vom Typ I) mit einer montierten Spraypumpe, welche aus einem Applikator (Betätigungsvorrichtung) aus Polypropylen sowie einer durchsichtigen Schutzkappe besteht und 23 g (mindestens 120 Sprühstöße) Suspension enthält.

Packungsgrößen:

1 Flasche mit 23 g Nasenspray, Suspension in 25 ml-Flaschen (mindestens 120 Sprühstöße)

3 Flaschen (Mehrfachpackung) mit 69 g Nasenspray, Suspension (3 Flaschen mit je 23 g, jeweils entsprechend mindestens 120 Sprühstößen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005385.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig