

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azedil Kombi-Packung mit 0,5 mg/ml Augentropfen, Lösung und 1 mg/ml Nasenspray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGAugentropfen, Lösung

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

Nasenspray, Lösung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Augentropfen, Lösung: Jeder Tropfen (ca. 30 Mikroliter) enthält 3,75 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid entsprechend 0,125 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMAugentropfen, Lösung

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

pH: 5,0–6,1; Osmolalität:

260–310 mOsmol/kg.

Nasenspray, Lösung

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

pH: 6,7–7,1; Osmolalität:

260–310 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 AnwendungDosierungAugentropfen, Lösung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren sollten zweimal täglich (morgens und abends) je 1 Tropfen in jedes Auge eintropfen. 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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren sollten zweimal täglich (morgens und abends) je 1 Sprühstoß pro Nasenloch einsprühen (entsprechend 0,56 mg Azelastinhydrochlorid/Tag).

Azedil Kombi kann bis zum Abklingen der Beschwerden angewendet werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Art, der Schwere und dem Verlauf der Beschwerden.

Das Nasenspray ist zur Langzeitbehandlung geeignet.

Die Augentropfen sollten ohne Rücksprache mit dem Arzt nicht länger als 6 Wochen

ununterbrochen angewendet werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sich die Symptome verschlechtern oder nach 48 Stunden keine Besserung eintritt.

Die Haltbarkeit der Flaschen nach Anbruch ist zu beachten.

Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Azedil Kombi vor.

Kinder unter 6 Jahre

Es liegen keine adäquaten Studien zur Dosierung und zur Pharmakokinetik vor. Deshalb sollte Azedil Kombi nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden.

Art der AnwendungAugentropfen, Lösung

Anwendung am Auge.

Nasenspray, Lösung

Lösung zum Einsprühen in die Nase; Nasale Anwendung.

Die Lösung sollte bei aufrechter Kopfhaltung in jedes Nasenloch eingesprüht werden.

Vor der erstmaligen Anwendung muss die Pumpe einige Male (dreimal) betätigt werden. Wenn das Nasenspray für 3 Wochen oder länger nicht angewendet wurde, muss die Pumpe vorher einmal betätigt werden.

Nach der Anwendung sollte die Sprühpumpe mit einem sauberen Papiertaschentuch abgewischt werden.

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 AnwendungAugentropfen, Lösung

Die Augentropfen sind nicht zur Behandlung von Infektionen des Auges geeignet.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Die Patienten müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei Patienten mit trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Die Patienten müssen angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

Nasenspray, Lösung

Wenn der Kopf während der Anwendung zu weit nach hinten geneigt wird, können infolge einer erhöhten Absorption möglicherweise Somnolenz und bitterer Geschmack wahrgenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Azedil Kombi durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher nicht beobachtet.

Gleichzeitiger Alkoholenuss unter der Gabe von Antihistaminika kann unter Umständen zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen und sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Azedil Kombi mit anderen Antihistaminika und/oder zentral wirksamen Arzneimitteln sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Azelastin in der Schwangerschaft vor. Nach hohen oralen Dosierungen von Azelastin sind in Tierversuchen embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Mortalität, Wachstumsretardierungen, Skelettmisbildungen) beobachtet worden. Obwohl die lokale Anwendung einer Nasenspray- oder Augentropfen-Lösung zu einer geringeren systemischen Belastung führt als eine orale Behandlung mit Tabletten, sollte Azedil Kombi im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorsichtshalber nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon darf Azedil Kombi dann angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist und eine ärztliche Kontrolle erfolgt.

Stillzeit

Azelastin wird in geringem Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird die Anwendung von Azedil Kombi während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Effekte auf die Fertilität wurden in Tierstudien nach oraler Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei Anwendung von Azedil Kombi sind sehr selten Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Erschöpfung, Schwindel- oder Schwächegefühl, die auch durch die Erkrankung bedingt sein können, berichtet worden. In diesen Fällen kann die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges, bei der Arbeit ohne sicheren Halt und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

Augentropfen, Lösung

Patienten mit allergischer Konjunktivitis leiden häufig unter tränenden und juckenden Augen, wodurch das Sehvermögen beeinträchtigt werden kann.

Die Anwendung der Augentropfen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unmittelbar nach dem Eintropfen in den Bindehautsack das Sehen beeinträchtigen und somit Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit sowie auf das Bedienen von Maschinen bzw. das Arbeiten ohne sicheren Halt haben. Der Patient sollte daher abwarten, bis sich das Sehvermögen nach dem Eintropfen wieder normalisiert hat.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Siehe Tabellen

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 okularer und nasaler Anwendung sind keine spezifischen Überdosierungsreaktionen bekannt und bei dieser Art der Anwendung auch nicht zu erwarten. Erfahrungen nach Anwendung toxischer Dosen von Azelastinhydrochlorid beim Menschen liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation ist aufgrund tiereperimenteller 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

Augentropfen, Lösung

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen (wie Hautausschlag, Juckreiz)
Erkrankungen des Nervensystems		bitterer Geschmack	
Augenerkrankungen	leichte, vorübergehende Augenirritationen		

Nasenspray, Lösung

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

Azelastin, ein Phthalazinon-Derivat, ist eine stark und lang anhaltend antiallergisch wirksame Substanz mit selektiven H₁-Rezeptor antagonistischen Eigenschaften.

In-vivo-Studien 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 okularer und nasaler Anwendung wurde zusätzlich ein antientzündlicher Effekt des Azelastins gesehen.

EKG-Auswertungen von Patienten, die in Langzeitbehandlungen Azelastin in hoher Dosierung einnahmen, bestätigten, dass die

multiple Gabe von Azelastin keinen klinisch relevanten Einfluss auf das korrigierte QT (QTc)-Intervall hat.

Bei über 3700 Patienten, die mit Azelastin zum Einnehmen 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 Plasmaeweiß-Bindung von 80–90 % sind Verdrängungs-Wechselwirkungen eher unwahrscheinlich.

Die Eliminations-Halbwertszeit aus dem Plasma beträgt für Azelastin nach Einmalgabe etwa 20 Stunden, für den ebenfalls therapeutisch aktiven Hauptmetaboliten N-Desmethylazelastin ca. 45 Stunden. Der Arzneistoff wird zum größten Teil mit den Faeces ausgeschieden.

Nasenspray, Lösung

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 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 (zurück geneigter Kopf, siehe Abschnitt 4.2)

² die auch durch die Erkrankung selbst bedingt sein können

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

Kinetik bei Patienten (topische Pharmakokinetik)

Bei an allergischer Rhinitis erkrankten Patienten 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 okularer 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 kann es bei Dosen, die, bezogen auf das Körpergewicht, je nach untersuchter Tierspezies 300- bis 1700-fach über der maximal humantherapeutischen Tagesdosis liegen, zu Effekten auf das ZNS (Abnahme der spontanen Motilität, Erregung, Tremor, Krämpfe) kommen. 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 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 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 4000
Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend) (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

Nasenspray, Lösung
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Hypromellose 4000
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
Citronensäure
Natriumchlorid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Augentropfen, Lösung
3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 6 Wochen.

Nasenspray, Lösung
3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Augentropfen, Lösung
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nasenspray, Lösung
Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Augentropfen, Lösung
10-ml-Flasche aus opakem HD-Polyethylen und LD-Polyethylen-Tropfer mit weißer, manipulationssicherer HD-Polyethylen-Schraubkappe.
Eine Flasche enthält 4 ml Augentropfen, Lösung.

Nasenspray, Lösung
Braune Glasflasche (Typ III Glas) mit aufgeschraubter Sprühpumpe mit Applikator (Polypropylen) und transparenter Schutzkappe (Polypropylen).
Eine Flasche enthält 10 ml Nasenspray, Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Der Inhalt der Flasche darf nicht verwendet werden, wenn der Originalitätsverschluss am Flaschenhals vor der ersten Anwendung aufgebrochen ist. Zum Öffnen der Flasche ist die Verschlusskappe zu drehen bis der Originalitätsverschluss aufbricht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/641-86-0
Fax: 089/641-86-130

8. ZULASSUNGSNUMMER

90151.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

04.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt