Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes g Suspension enthält 1 000 Mikrogramm Azelastinhydrochlorid und 365 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).
Ein Sprühstoß (0,14 g) enthält 137 Mikrogramm Azelastinhydrochlorid (= 125 Mikrogramm Azelastin) und 50 Mikrogramm Fluticasonpropionat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray enthält 0,014 mg Benzalkoniumchlorid-Lösung pro Sprüßstoß (0,14 g).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension.

Weiße, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung der Symptome 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
Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray 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 (siehe Abschnitt 4.4) vor.

Dauer der Behandlung
Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray ist zur Langzeitanwendung geeignet.
Die Dauer der Behandlung sollte dem Zeitraum der Allergenexposition entsprechen.

Art der Anwendung
Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt.

Gebrauchsanweisung
Vorbereitung des Sprays:
Vor jedem Gebrauch die Flasche für ca. 5 Sekunden lang gut schütteln, indem diese nach oben und nach unten gekippt wird, danach die Schutzkappe abnehmen. Vor der ersten Anwendung muss Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray vorbereitet werden, dazu die Pumpe 6-mal nach unten drücken und wieder loslassen. Wenn Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray mehr als 7 Tage lang nicht benutzt wurde, muss das Spray erneut vorbereitet werden, dazu die Pumpe einmal nach unten drücken und wieder loslassen.

Anwendung des Sprays:
Vor jedem Gebrauch die Flasche für ca. 5 Sekunden lang gut schütteln, indem diese nach oben und nach unten gekippt wird, danach die Schutzkappe abnehmen.
Nach dem Putzen der Nase die Suspension einmal in jedes Nasenloch sprühen, dabei den Kopf leicht nach unten neigen (siehe Abbildung). Nach der Anwendung die Sprühdüse abwischen und die Schutzkappe wieder aufsetzen.



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 Kortikosteroid-Effekten einschließlich Cushing-Syndrom und adrenale 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 verschrieben wurde. Diese Effekte treten viel seltener auf als bei oralen Kortikosteroiden und können sich je nach Patient und angewendetem Kortikosteroid unterscheiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom ein, und seltener Veränderung der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).

Da Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat-Nasenspray 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 unerwünschten Ereignissen führen. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Eine Behandlung mit höheren als den empfohlenen Dosierungen intranasaler Kortikosteroide 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 Rhinitissymptome gewährleistet. Höhere Dosierungen als die empfohlene Dosis (siehe Abschnitt 4.2) wurden bei Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat nicht geprüft. Wie bei allen nasal anzuwendenden Kortikosteroiden sollte immer dann, wenn gleichzeitig andere Formen einer Kortikosteroidbehandlung verschrieben werden, die gesamte systemische Belastung mit Kortikosteroiden bedacht werden.

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Kortikosteroide in zugelassenen Dosierungen erhielten. Da auch Jugendliche noch wachsen können, wird empfohlen, regelmäßig die Körpergröße von Jugendlichen 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 Dosis 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 Steroiden auf Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray 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 getroffen werden.

Infektionen der oberen Atemwege sollten antibakteriell oder antimykotisch behandelt werden, stellen aber keine spezifische Kontraindikation zur Behandlung mit Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray dar.

Sonstige Bestandteile
Azelastin/Fluticason STADA enthält 0,014 mg Benzalkoniumchlorid pro Sprühstoß. Benzalkoniumchlorid kann eine Reizung oder Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen, insbesondere bei längerer Anwendung.

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, hervorgerufen 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. Diese resultierten in systemischen Kortikosteroideffekten. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen CYP3A4 Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist auch 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 Kortikosteroidnebenwirkungen 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 Nasenspray, da die empfohlenen nasalen Dosierungen nur zu einer wesentlich niedrigeren systemischen Exposition führen. Dennoch sollte Azelastinhydrochlorid bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa oder zentral wirksame 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 Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray daher nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob nasal angewendetes Azelastinhydrochlorid, Fluticasonpropionat oder die jeweiligen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Während der Stillzeit sollte Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray 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

Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In Einzelfällen können bei der Anwendung von Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Erschöpfung, Schwindel- oder Schwächegefühl, die auch durch die Erkrankung selbst bedingt sein können, auftreten. 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, Dysgeusie, (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	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000 bis <1/100)
Selten	(≥1/10.000 bis <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 Immun-systems					Überempfindlich-keitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem (Gesichts- oder Zungenödeme und Hautausschlag), Bronchospasmus	
Erkrankungen des Nerven-systems		Kopfschmerzen, Dysgeusie (unangenehmer Geschmack), unangenehmer Geruch			Schwindel, Somnolenz (Benommenheit, Schläfrigkeit)	
Augen-erkrankungen*					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 Gastro-intestinaltrakts				Mundtrockenheit	Übelkeit	

Häufigkeit **System-organklasse**	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes					Hautaus-schlag, Pruritus, Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver-abreichungsort					Abgeschla-genheit (Mattigkeit, Erschöpfung), Schwäche-gefühl (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 wurden bei der Behandlung mit einigen intranasalen Kortikosteroiden berichtet, 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: 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 Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray 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 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
Azelastin/Fluticason STADA Nasenspray enthält Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben und eine 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 ist 3 - 5-fach potenter als Dexamethason in Assays zur geklonten human Glukokortikoidrezeptorbindung und Genexpression.

Azelastinhydrochlorid
Azelastin ist ein Phthalazinonderivat und wird als stark und langanhaltende wirksame antiallergische Substanz mit selektiven H_1-antagonistischen, Mastzell-stabilisierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften eingestuft. Die Daten aus (präklinischen) *in vivo* und *in vitro*-Studien zeigen, dass Azelastin die Synthese oder 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.

Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat-Nasenspray
In 4 klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis führte die Anwendung von Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat-Nasenspray in der Dosierung von einem Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich im Vergleich zu Placebo, Azelastinhydrochlorid und Fluticasonpropionat (jeweils einzeln verabreicht) zu einer signifikanten Verbesserung der Nasensymptome (bestehend aus einer laufenden Nase, verstopften Nase, Niesen und Juckreiz). Außerdem verbesserte Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat Nasenspray in allen 4 Studien signifikant die Augensymptome (bestehend aus Juckreiz, tränenden/wässrigen Augen und Rötung der Augen)

und die krankheitsbezogene Lebensqualität des Patienten (anhand des Fragebogens zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis [Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ]).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Beim Vergleich von Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat Nasenspray mit einem auf dem Markt befindlichen Fluticasonpropionat Nasenspray war die systemische Exposition von Fluticasonpropionat um ca. 50% erhöht. Azelastinhydrochlorid/Fluticasonpropionat Nasenspray war mit einem auf dem Markt befindlichen Azelastin 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*-Desmethylazelastin metabolisiert.

Elimination
Die Eliminationsrate von intravenös verabreichtem Fluticasonpropionat liegt linear über dem Dosierungsbereich von 250 – 1.000 µg und ist 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% als Carbonsäure-Metabolit. 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 und ca. 45 Stunden für den therapeutisch wirksamen Metaboliten N-Desmethylazelastin. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Fäzes. Die anhaltende Ausscheidung kleiner Mengen der Dosis in die Fäzes ist ein Hinweis darauf, dass ein gewisser entero-hepatischer Kreislauf stattfindet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fluticasonpropionat
In den allgemeinen Toxikologiestudien wurden ähnliche Befunde beobachtet wie für andere Glukokortikoide. Diese waren mit einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität verbunden. 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 2-jährigen Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen keine behandlungsbezogenen Anstiege der Tumorhäufigkeiten aufgetreten. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen einschließlich Gaumenspalten und intrauterine 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 Potential, auch zeigte sich kein karzinogenes Potential 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 Fertilitätsindexes. 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 im maternal-toxischen Dosisbereich auf (so wurden zum Beispiel Skelettmissbildungen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen von 68,6 mg/kg/Tag beobachtet).

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

Es gibt Hinweise aus präklinischen Untersuchungen, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen hemmenden Effekt auf die Zilienmotilität, bis hin zum irreversiblen Stillstand sowie histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut auslösen kann.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment) haben gezeigt, dass Fluticasonpropionat ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (Siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Benzalkoniumchlorid-Lösung
2-Phenylethan-1-ol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Braunglas-Flasche Typ I (25 ml) mit einer Spraypumpe, nasalem Polypropylen-Applikator (Betätigungsvorrichtung) und einer Schutzkappe.

Packungsgrößen:
Packungen mit 1 Flasche mit 23 g Nasenspray, Suspension,
Mehrfachpackung mit 3 Flaschen mit je 23 g Nasenspray, Suspension.

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.

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7020767.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig