

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allergodil® Kombipackung

Augentropfen: 0,5 mg Azelastinhydrochlorid
Nasenspray (Lsg.): 0,14 mg/Sprühstoß
(0,14 ml)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Augentropfen:

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

Nasenspray:

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

Sonstiger Bestandteil:

Augentropfen: Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung
Nasenspray, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von ganzjähriger oder saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis (z. B. Heuschnupfen in Kombination mit allergischer Bindehautentzündung) bei Patienten > 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Augentropfen:

Zur Anwendung am Auge.

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren 2 x täglich (morgens und abends) je ein Tropfen in jedes Auge eingeträufelt. Falls erforderlich kann diese Dosis bis auf 4 mal täglich je 1 Tropfen pro Auge erhöht werden. Bei zu erwartender Allergenbelastung sollten die Augentropfen prophylaktisch vor Verlassen des Hauses angewendet werden.

Nasenspray:

Zur nasalen Anwendung.

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren 2 x täglich (morgens und abends) je 1 Sprühstoß pro Nasenloch eingesprüht (entspr. 0,56 mg Azelastinhydrochlorid/Tag). Die Lösung soll bei aufrechter Kopfhaltung in jedes Nasenloch eingesprüht werden.

Die Allergodil Kombipackung kann bis zum Abklingen der Beschwerden angewendet werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Beschwerden. Das Nasenspray ist zur Langzeitbehandlung geeignet, es besteht keine zeitliche Beschränkung der Anwendung. Die Augentropfen sollen nicht länger als 6 Wochen ununterbrochen angewendet werden. Die Haltbarkeit der Flaschen nach Anbruch ist zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

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

Ausreichende Erfahrung über die Behandlung von Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz mit Allergodil Kombipackung liegen nicht vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augentropfen:

Die Augentropfen sind nicht zur Behandlung von Infektionen am Auge geeignet. Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen.

Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zu Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Weitere Hinweise siehe 4.6 und 4.7.

Nasenspray: Keine

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Allergodil Kombipackung mit anderen Antihistaminika und/oder zentral wirksamen Arzneimitteln sollte nur nach genauer Nutzen/Risikoabwägung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Azelastin wird in geringem Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb wird die Anwendung von Allergodil Kombipackung während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Bei Anwendung der Allergodil Kombipackung sind sehr selten Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Erschöpfung, Schwindel- oder Schwächegefühl, die auch durch das Krankheitsgeschehen bedingt sein können, berichtet worden. In diesen Fällen kann die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges, bei der Arbeit ohne sicheren Halt und zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt sein. Besonders sollte beach-

tet werden, dass Alkohol die Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtern kann.

Augentropfen:

Patienten mit allergischer Konjunktivitis leiden häufig unter tränenden und juckenden Augen wodurch die Sicht behindert werden kann.

Die Anwendung von Allergodil Kombipackung kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unmittelbar nach dem Eintropfen in den Bindehautsack die Sicht behindern und somit Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit sowie auf die Bedienung von Maschinen bzw. das Arbeiten ohne sicheren Halt haben. Der Patient sollte daher abwarten bis sich die Sicht nach dem Eintropfen wieder normalisiert hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10	Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000	Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000	Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Augentropfen:

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Leichte Reizerscheinungen am Auge

Selten: Bitterer Geschmack

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen

Nasenspray:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Bitterer Geschmack meist aufgrund unsachgemäßer Anwendung (zurückgegeneigtem Kopf, s. 4.2), der zuweilen Übelkeit verursachen kann

Sehr selten: Schwindel, Somnolenz (Benommenheit, Schläfrigkeit), die auch durch das Krankheitsgeschehen selbst bedingt sein können.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Gelegentlich: Reizung der bereits entzündlich veränderten Nasenschleimhaut (Brennen, Kribbeln), Niesen, Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Abgeschlagenheit (Mattigkeit, Erschöpfung), Schwindel- oder Schwächegefühl, 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 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn (Website: <http://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**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiallergikum/Antihistaminikum

ATC-Code:

Augentropfen: S01GX07

Nasenspray: R01AC03

Azelastin, ein Phthalazinon-Derivat, ist eine stark und langanhaltend antiallergisch wirksame Substanz mit selektiv 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 okulärer und nasaler Anwendung wurde zusätzlich ein antientzündlicher Effekt des Azelastins gesehen.

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

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAllgemeine 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 Plasma-eiweiß-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-Desmethylazelastin ca. 45 Stunden. Der Arzneistoff wird zum größten Teil mit den Fäzes ausgeschieden. Die anhaltende Ausscheidung geringer Dosisanteile mit den Fäzes 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 Verabreichung, 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 vier mal 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 SicherheitAkute 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/Cancerogenität

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 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 50 mg/kg KG/Tag beobachtet.)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Augentropfen:

Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel), Natriumedetat (Ph.Eur.), Hypromellose, Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend) (Ph.Eur.), Natriumhydroxid-Lösung 4 % und Wasser für Injektionszwecke

Nasenspray:

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat(Ph.Eur.), Hypromellose, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.), Citronensäure (Ph.Eur.), Natriumchlorid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der HaltbarkeitAugentropfen:

3 Jahre. Nicht länger als 4 Wochen nach Anbruch verwenden.

Nasenspray:

3 Jahre. Nicht länger als 6 Monate nach Anbruch verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die AufbewahrungAugentropfen:

Keine.

Nasenspray:

Nicht unter + 8 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesAugentropfen:

10 ml Fläschchen aus opakem HD-Polyethylen und LD-Polyethylen-Tropfer mit weißer HD-Polyethylen-Schraubkappe. Eine Flasche enthält 6 ml Augentropfen, Lösung.

Nasenspray:

Braune Glasflasche mit aufgeschraubter Pumpe und transparenter Schutzkappe. Eine Flasche enthält 17 ml Nasenspray, Lösung.

Unverkäufliches Muster (6 ml + 17 ml), Klinikpackung (10 Packungen mit je 6 ml + 17 ml). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
D-61352 Bad Homburg
Telefon: 06172-888-01
Telefax: 06172-888-2740
medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

46280.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin