**Fachinformation**
**(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azelastin axicur® Kombi-Packung mit 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. 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. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, 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 Anwendung

Dosierung

*Augentropfen, 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).

Azelastin axicur 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 Azelastin axicur Kombi vor.

*Kinder unter 6 Jahre*
Es liegen keine adäquaten Studien zur Dosierung und zur Pharmakokinetik vor. Deshalb sollte Azelastin axicur Kombi nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden.

Art der Anwendung

*Augentropfen, 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 Anwendung

Augentropfen, 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 Azelastin axicur Kombi durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden bisher nicht beobachtet.
Gleichzeitiger Alkoholgenuss unter der Gabe von Antihistaminika kann unter Umständen zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen und sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Azelastin axicur Kombi mit anderen Antihistaminika und/oder zentral wirksamen Arzneimitteln sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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, Skelettmissbildungen) beobachtet worden. Obwohl die lokale Anwendung einer Nasenspray- oder Augentropfen-Lösung zu einer geringeren systemischen Belastung führt als eine orale Behandlung mit Tabletten, sollte Azelastin axicur Kombi im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorsichtshalber nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon darf Azelastin axicur 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 Azelastin axicur 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 Azelastin axicur 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

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

| **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 | |
| Erkankungen 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

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 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

Nasenpray, 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 $H_1$-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, bestätigen, 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 Plasmaeiweiß-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 Faezes ausgeschieden.

Die anhaltende Ausscheidung geringer Dosisanteile mit den Faezes 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
Aufrecht lagern.

### 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

Mitvertreiber
axicorp Pharma GmbH
Marie-Curie-Straße 11
61381 Friedrichsdorf
Tel.: 0800-2940-100
Fax: 0800-2946-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

90151.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15. November 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

10.2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.