

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azeflone 125 mikrogrammaa/50 mikrogrammaa / annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma suspensiota sisältää 1000 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia ja 365 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Yksi painallus (0,14 g) sisältää 137 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia (joka vastaa 125 mikrogrammaa atselastiinia) ja 50 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi painallus (0,14 g) sisältää 0,014 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen, tasakoosteinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan oireiden lievittäminen, kun hoito nenän kautta otettavalla antihistamiinilla tai glukokortikoidilla ei riitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkettä on käytettävä säännöllisesti täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi. Lääkkeen joutumista silmiin on vältettävä.

Aikuiset ja nuoret (12 vuotta täyttäneet)

Yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin).

Alle 12-vuotiaat lapset

Azeflonea ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa tässä potilasryhmässä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tietoa ei ole saatavana valmisteen käytöstä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Hoidon kesto

Azeflone soveltuu pitkäaikaiseen käyttöön.

Hoidon keston tulee vastata allergenialtistuksen kesto.

Antotapa

Azeflone-nenäsumutetta saa antaa vain nenään.

Käyttöohje

Nenäsumutteen valmistelu:

Pulloa on ravistettava varovasti ennen käyttöä noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin. Tämän jälkeen irrotetaan suojakorkki. Azeflone-nenäsumute on valmistettava ennen ensimmäistä käyttökertaa siten, että pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan 6 kertaa. Jos Azeflone-nenäsumute on ollut käyttämättä yli 7 päivän ajan, se on valmistettava uudelleen siten, että pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan yhden kerran.

Nenäsumutteen käyttö:

Pulloa on ravistettava varovasti ennen käyttöä noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin. Tämän jälkeen irrotetaan suojakorkki.

Nenä niistetään ja sen jälkeen päätä kallistetaan alas (ks. kuva). Kumpaankin sieraimen suihkutetaan yksi suihke suspensiota. Käytön jälkeen pullon kärki pyyhitään ja suojakorkki pannaan takaisin paikalleen.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka ovat aiheuttaneet systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren lamaa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos mahdollinen hyöty on kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

Nenän kautta otettavilla kortikosteroidivalmisteilla saattaa olla systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkäaikaisesti. Näitä vaikutuksia esiintyy paljon epätodennäköisemmin kuin suun kautta otettavia kortikosteroideja käytettäessä, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteita käytettäessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat mm. Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat piirteet, lisämunuaiskuoren lama, pituuskasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, kaihi, glaukooma ja harvinaisemmissa tapauksissa erilaiset psykologiset vaikutukset tai käyttäytymisen muutokset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, univaikeudet, ahdistuneisuus, masentuneisuus ja aggressiivisuus (erityisesti lapsilla).

Jos potilaalla on vaikea maksasairaus, nenän kautta otetun flutikasonipropionaatin systeeminen altistus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutteen alkureitin metabolia on runsasta. Tällöin systeemiset haittapahtumat voivat olla yleisempiä. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Suositusannoksia suurempien nenän kautta otettavien kortikosteroidiannosten käyttö voi aiheuttaa kliinisesti merkittävää lisämunuaiskuoren lamaa. Jos on näyttöä suositusannoksia suurempien annosten käytöstä, systeemisen kortikosteroidin lisäämistä hoitoon stressitilanteissa tai elektiivisten leikkausten yhteydessä on harkittava.

Yleensä nenän kautta otettavien flutikasonivalmisteiden annosta tulee pienentää pienimpään annokseen, jolla nuhaoireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa. Suositusannosta (ks. kohta 4.2) suurempia atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti-annoksia ei ole tutkittu. Kuten muitakin nenän kautta otettavia kortikosteroidivalmisteita käytettäessä, systeeminen kortikosteroidien kokonaisaltistus on otettava huomioon, jos potilalle määrätään samanaikaisesti käytettäväksi muita kortikosteroidilääkemuotoja.

Nenän kautta otettavien kortikosteroidien myyntiluvan mukaisia annoksia saaneilla lapsilla on ilmoitettu esiintyneen pituuskasvun hidastumista. Myös nuorten kasvua on suositeltavaa seurata säännöllisesti, jos he käyttävät nenän kautta otettavia kortikosteroideja pitkäaikaisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on arvioitava uudelleen niin, että tavoitteena on nenän kautta otettavan kortikosteroidin annoksen pienentäminen pienimpään annokseen, jolla oireet saadaan pysymään tehokkaasti hallinnassa.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Potilasta on seurattava tarkasti, jos hänellä ilmenee näköaistin muutoksia tai jos hänellä on aiemmin esiintynyt suurentunutta silmänpainetta, glaukoomaa ja/tai kaihia.

Jos on syytä epäillä lisämunuaistoiminnan heikentyneen, varovaisuus on tarpeen, kun potilas siirtyy systeemisestä steroidihoidosta Azeflone-nenäsumutteen käyttöön.

Jos potilaalla on tuberkuloosi tai mikä tahansa hoitamaton infektio tai jos hän on toipumassa hiljattaisesta nenä- tai suuleikkauksesta tai -vammasta, Azeflone-hoidon mahdollisia hyötyjä on arvioitava sen mahdolliseen riskiin nähden.

Nenän hengitystieinfektiot tulee hoitaa bakteeri- tai sienilääkkeillä, mutta ne eivät ole varsinainen vasta-aihe Azeflone-hoidolle.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,014 mg bentsalkoniumkloridia per suihke. Saattaa aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä nenän limakalvon turvotusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per suihke eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonipropionaatti

Normaalitilanteissa plasman flutikasonipropionaattipitoisuus on pieni, kun valmiste otetaan nenän kautta, koska sytokromi P450 3A4:n välityksellä suolistossa ja maksassa tapahtuva alkureitin

metabolia on runsasta ja systeeminen puhdistuma suurta. Siksi kliinisesti merkittävät, flutikasonipropionaattivalteiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että ritonaviiri (hyvin voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) voi suurentaa plasman flutikasonipropionaattipitoisuutta voimakkaasti, jolloin seerumin kortisolipitoisuus vastaavasti pienenee huomattavasti. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen nenän kautta otettavaa tai inhaloitavaa flutikasonipropionaattia ja ritonaviiria käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka ovat aiheuttaneet systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia. Yhteiskäytön myös muiden CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden, kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että muut sytokromi P450 3A4:n estäjät suurentavat systeemistä flutikasonipropionaattialtistusta vain merkityksettömän vähän (erytromysiini) tai hyvin vähän (ketokonatsoli), eikä niihin liity merkittävää seerumin kortisolipitoisuuden pienenemistä. Varovaisuus on silti tarpeen, jos voimakkaita sytokromi P450 3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia) käytetään samanaikaisesti, koska systeemisen flutikasonipropionaattialtistuksen suurenemisen mahdollisuus on olemassa.

Atselastiinihydrokloridi

Nimenomaan atselastiinihydrokloridinenäsumutetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suuria suun kautta otettavia annoksia. Näiden tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olennaisia atselastiininenäsumutteen kannalta, koska nenän kautta otettavien suositusannosten käyttö aiheuttaa paljon pienemmän systeemisen altistuksen. Varovaisuus on silti tarpeen, kun atselastiinihydrokloridia annetaan samanaikaisesti sedatiiveja tai keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä käyttävälle potilaalle, koska sedatiivinen vaikutus voi tällöin voimistua. Myös alkoholi voi voimistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.7).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa tietoa on saatavana vain vähän (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Azeflone-nenäsumutetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos odotettava hyöty on mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä suurempi (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nenän kautta otettu atselastiinihydrokloridi/metaboliitit ja flutikasonipropionaatti/metaboliitit rintamaitoon. Azeflone-nenäsumutetta saa käyttää imetyksen aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti lapselle aiheutuva haitta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Azeflone-nenäsumutteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yksittäistapauksissa Azeflone-nenäsumutteen käytön yhteydessä voi ilmetä väsymystä, uupumusta, voimakasta voipumusta, huimausta tai heikotusta, mutta ne voivat johtua myös hoidettavasta sairaudesta. Tällöin potilaan kyky ajaa autoa ja käyttää koneita voi heikentyä. Alkoholi voi voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Makuhäiriöt ovat yleisiä lääkkeen ottamisen jälkeen, koska lääke maistuu pahalta (tämä johtuu yleensä väärästä lääkkeenottotavasta eli pään kallistamisesta taaksepäin).

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan luokiteltuina.

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Yleisyys	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Elinjärjestelmä						
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot; angioedeema (kasvojen tai kielen turvotus ja ihottuma); bronkospasmi	
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, makuhäiriö (paha maku), paha haju			Huimaus, uneliaisuus (tokkuraisuus, unisuus)	
<i>Silmät*</i>					Glaukooma, suurentunut silmänpaine, kaihi	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäveren vuoto		Nenävaivat (kuten nenän ärsytys, pistely, kutina), aivastelu, nenän kuivuus, yskä, kurkun kuivuus, kurkun ärsytys		Nenän väliseinän perforaatio**, limakalvon rikkely	Nenän haavaumat
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				Suun kuivuus	Pahoinvointi	

<i>Iho ja ihonalainen kudosis</i>					Ihottuma, kutina, nokkosihottuma	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					Väsymys (uupumus, voimakas voipumus), heikotus (ks. kohta 4.7)	

* On löydetty hyvin pieni määrä spontaaneja raporteja silmähaitoista, jotka ovat ilmenneet nenän kautta otettavan flutikasonipropionaatin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

** Nenän väliseinän perforaatiota on ilmoitettu esiintyneen nenän kautta otettavien kortikosteroidivalmisteiden käytön jälkeen.

Joillakin nenän kautta otettavilla kortikosteroidivalmisteilla saattaa olla systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos suuria annoksia käytetään pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Nenän kautta otettavia kortikosteroideja saaneilla lapsilla on ilmoitettu esiintyneen pituuskasvun hidastumista. Pituuskasvun hidastuminen on mahdollista myös nuorilla (ks. kohta 4.4).

Osteoporoosia on havaittu harvinaisissa tapauksissa, joissa nenän kautta otettavia kortikosteroidivalmisteita on käytetty pitkäaikaisesti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostusreaktioita ei ole odotettavissa, jos lääkettä otetaan nenän kautta.

Nenän kautta käytettävän flutikasonipropionaatin aiheuttamista akuutin tai kroonisen yliannostuksen vaikutuksista potilaisiin ei ole tietoa.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 2 mg flutikasonipropionaattia nenään (10 kertaa suositeltu vuorokausiannos) kahdesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, sillä ei ollut vaikutusta hypotalamus-aiolisäke-lisämunuaisakselin toimintaan.

Suosittelua suurempien annosten pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää lisämunuaisten toimintaa väliaikaisesti.

Tällaisia annoksia käyttäneillä potilailla hoitoa Azeflone-nenäsumutteella tulee jatkaa annoksella, joka on riittävän suuri pitääkseen oireet hallinnassa – lisämunuaisten toiminta palautuu muutamassa päivässä, mikä voidaan varmistaa määrittämällä plasman kortisolipitoisuus.

Jos lääkettä otetaan vahingossa yliannos suun kautta, eläinkokeiden tulosten perusteella on odotettavissa atselastiinihydrokloridista johtuvia keskushermoston häiriöitä (mm. uneliaisuus, sekavuus, kooma, takykardia ja verenpaineen lasku).

Näitä häiriöitä on hoidettava oireenmukaisesti. Mahahuuhtelun tekeminen voi olla suositeltavaa, ja sen tarpeellisuus riippuu siitä, paljonko lääkettä on nielty. Tunnettua vastalääkettä ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet; Kortikosteroidit / flutikasoni, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: R01AD58.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Azeflone-nenäsumute sisältää atselastiinihydrokloridia ja flutikasonipropionaattia, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit ja synergistisiä vaikutuksia allergisen nuhan ja rinokonjunktiviitin oireiden lievittämisessä.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatti on synteettinen trifluorattu kortikosteroidi, joka sitoutuu hyvin voimakkaasti glukokortikoidireseptoriin ja jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus, mm. 3–5 kertaa voimakkaampi kuin deksametasonilla ihmisen kloonatun glukokortikoidireseptorin avulla tehdyissä sitoutumis- ja geeniekspressiomäärityksissä.

Atselastiinihydrokloridi

Atselastiini on pitkävaikutteinen voimakas antiallerginen ftalatsinonijohdannainen, jolla on selektiivisiä H₁-reseptoriantagonistin ominaisuuksia sekä syöttösoluja stabiloivia ja antiinflammatorisia ominaisuuksia. *In vivo*- (prekliinisistä) ja *in vitro* -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella atselastiini estää allergisten reaktioiden varhaisessa ja myöhäisessä vaiheessa esiintyvien kemiallisten mediaattoreiden, kuten leukotrienien, histamiinin, verihutiuleita aktivoivan tekijän (PAF) ja serotoniinin, muodostumista ja vapautumista. Nenän allergiaoireet alkavat lievittyä 15 minuutin kuluessa lääkkeenotosta.

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumute

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta tutkittiin 4 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui allergista nuhaa sairastavia aikuisia ja nuoria. Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta suihkutettiin yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa, ja sen todettiin lievittäneen nenäoireita (nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu ja nenän kutina) merkitsevästi lumelääkkeeseen, pelkkään atselastiinihydrokloridiin ja pelkkään flutikasonipropionaattiin verrattuna. Se myös lievitti silmäoireita (silmiin kutina, vuoto/vetistäminen ja punoitus) ja paransi potilaiden sairauteen liittyvää elämänlaatua (RQLQ-rinokonjunktiviittielämänlaatukysely) merkitsevästi kaikissa 4 tutkimuksessa.

Huomattava oireiden lievittyminen (nenäoireiden vaikeusasteen 50 %:n väheneminen) saavutettiin atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta käytettäessä merkitsevästi aiemmin (3 päivää tai enemmän) kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti-nenäsumutteen tilastollisesti merkitsevä vaikutus flutikasonipropionaatti-nenäsumutteen nähden säilyi läpi vuoden kestäneen tutkimuksen potilailla, joilla oli jatkuva krooninen allerginen nuha ja ei-allerginen/vasomotorinen nuha.

Tuoksukin siitepölyllä tehdyssä allergeenialtistuskammiotutkimuksessa havaittiin ensimmäinen tilastollisesti merkitsevä nenäoireiden lieventyminen 5 minuutin kuluttua atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutteen antamisesta (verrattuna plaseboon). 15 minuutin kuluttua atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutteen annosta 60 % potilaista raportoi oireiden pistemäärän vähentyneen kliinisesti merkittävästi, vähintään 30 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta suihkutettiin kahdesti kumpaankin sieraimeseen (548 mikrog atselastiinihydrokloridia ja 200 mikrog flutikasonipropionaattia),

huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli keskimäärin (\pm keskihajonta) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml atselastiinin osalta ja $10,3 \pm 3,9$ pg/ml flutikasonipropionaatin osalta, ja keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) oli $4\,217 \pm 2\,618$ pg/ml*h atselastiinin osalta ja $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*h flutikasonipropionaatin osalta. Kerta-annoksen ottamisen jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{\max}) mediaani oli 0,5 tuntia atselastiinin osalta ja 1,0 tuntia flutikasonipropionaatin osalta.

Systeeminen flutikasonipropionaattialtistus oli atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta käytettäessä noin 50 % suurempi kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsumutetta käytettäessä. Systeeminen atselastiini-altistus oli vastaava atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta ja markkinoilla olevaa atselastiini-näsumutetta käytettäessä. Näyttöä atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei todettu.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatin vakaan tilan jakautumistilavuus on suuri (noin 318 litraa). Lääkeaineesta 91 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Atselastiinin jakautumistilavuus on suuri, mikä viittaa siihen, että se hakeutuu pääasiassa ääreiskudoksiin. 80–90 % lääkeaineesta sitoutuu proteiineihin. Lisäksi kummankin lääkkeen terapeuttinen ikkuna on leveä. Korvautumisreaktiot ovat siksi epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti isosta verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla maksassa inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymin välityksellä. Myös niellyn flutikasonipropionaatin alkureitin metabolia on runsasta. Atselastiini metaboloituu *N*-desmetyyliatselastiiniksi eri CYP-isoentsyymien, pääasiassa CYP3A4:n, CYP2D6:n ja CYP2C19:n kautta.

Eliminaatio

Laskimoon annetun flutikasonipropionaatin eliminaationopeus on lineaarinen 250–1 000 mikrogramman annosvälillä ja sen plasmapuhdistuma on suuri ($CL = 1,1$ l/min). Huippupitoisuus plasmassa pienenee noin 98 % 3–4 tunnin kuluessa, ja 7,8 tunnin terminaaliseen puoliintumisaikaan liittyy vain pieniä pitoisuuksia plasmassa. Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on hyvin vähäinen (< 0,2 %), ja alle 5 % poistuu karboksyylihappometaboliittina munuaisten kautta. Suurin osa annoksesta eliminoituu erittymällä sappeen flutikasonipropionaattina ja sen metaboliitteina.

Atselastiinin kerta-annoksen ottamisen jälkeen atselastiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 20–25 tuntia ja terapeuttisesti aktiivisen metaboliitin, *N*-desmetyyliatselastiinin, noin 45 tuntia. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteeseen. Pienten lääkemäärien viivästynyt erittyminen ulosteeseen viittaa siihen, että enterohepaattista kiertoa voi tapahtua jonkin verran.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Flutikasonipropionaatti

Yleistä toksisuutta koskevien tutkimusten löydökset olivat samankaltaisia kuin muiden glukokortikoidien yhteydessä havaitut, ja ne liittyivät suureen farmakologiseen aktiivisuuteen. Nämä löydökset eivät kuitenkaan todennäköisesti ole olennaisia, kun suositeltuja nenän kautta otettavia annoksia annetaan ihmisille, koska annokset aiheuttavat hyvin vähäisen systeemisen altistuksen. Konventionaalisissa genotoksisuuskokeissa flutikasonipropionaatilla ei ole havaittu olevan genotoksisia vaikutuksia. Kasvainten ilmaantuvuuden ei myöskään havaittu suurentuneen hoidon vuoksi kaksi vuotta kestäneissä inhalaatiomuotoa koskeneissa tutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja hiirillä.

Eläinkokeissa glukokortikoidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia, kuten suulakihalkioita ja sikiön kasvuhidastumia. Nämäkin löydökset eivät kuitenkaan ole todennäköisesti olennaisia, kun suositeltuja nenän kautta otettavia annoksia annetaan ihmisille, koska annokset aiheuttavat hyvin vähäisen systeemisen altistuksen (ks. kohta 5.2).

Atselastiinihydrokloridi

Atselastiinihydrokloridilla ei havaittu herkistäviä ominaisuuksia marsuilla tehdyissä kokeissa. Atselastiinilla ei havaittu genotoksisia ominaisuuksia *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa eikä karsinogeenisia ominaisuuksia rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa. Kun atselastiinia annettiin koiras- ja naarasrotille suun kautta yli 3 mg/kg/vrk, niiden hedelmällisyysindeksi heikkeni annoksesta riippuvasti; koiraiden ja naaraiden sukupuolielimissä ei havaittu lääkeaineeseen liittyviä muutoksia pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa. Rotilla, hiirillä ja kaniineilla ilmeni kuitenkin alkiotoksisuutta ja teratogeenisia vaikutuksia vain emoille toksisilla annoksilla (esim. luuston epämuodostumia havaittiin rotilla ja hiirillä, kun annos oli 68,6 mg/kg/vrk).

Atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumute

Kun atselastiinihydrokloridi/flutikasonipropionaatti -nenäsumutetta annettiin nenän kautta rotille enintään 90 vuorokauden ajan ja koirille 14 vuorokauden ajan toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo ilmennyt, kun valmisteen vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Karmelloosinatrium (E466)
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Bentsalkoniumkloridi
Fenylylietyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Avatun pullon kesto aika (ensimmäisen käyttökerran jälkeen): 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyypin I ruskeasta lasista valmistettu pullo, jossa on suihkepumppu, polypropeeninenä kappale (laukaisin) ja suojakorkki. Pullo sisältää 23 g (vähintään 120 annosta) suspensiota.

Pakkaus koot:

Yksi 25 ml:n pullo, joka sisältää 23 g (vähintään 120 annosta) suspensiota.
Monipakkaus, joka sisältää 69 g (3 pulloa, joissa 23 g) nenäsumute, suspensiota.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azeflone 125 mikrogram/50 mikrogram/sprayning nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram suspension innehåller 1000 mikrogram azelastinhydroklorid och 365 mikrogram flutikasonpropionat.

1 sprayning (0,14 g) ger 137 mikrogram azelastinhydroklorid (= 125 mikrogram azelastin) och 50 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 sprayning (0,14 g) ger 0,014 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

Vit, homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lindring av symtom vid måttlig till svår säsongsbunden och perenn allergisk rinit, om monoterapi med antingen intranasalt antihistamin eller glukokortikoid inte anses tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Regelbunden användning är viktig för att uppnå full terapeutisk effekt. Kontakt med ögonen bör undvikas.

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

En sprayning i varje näsborre två gånger dagligen (morgon och kväll).

Barn under 12 år

Azeflone rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för denna åldersgrupp.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Data saknas för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Behandlingens längd

Azeflone kan användas för långvarig användning.

Behandlingens längd bör överensstämma med perioden av allergenexponering.

Administreringsätt

Azeflone är endast avsedd för nasal användning.

Instruktion för användning

Förberedelse av sprayen:

Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder före användning genom att vända den upp och ned, ta därefter bort skyddslocket. Innan Azeflone används första gången skall den aktiveras genom att pumpen trycks ned och släpps sex gånger. Om det har gått mer än sju dagar sedan Azeflone användes, skall den återaktiveras genom att trycka ned och släppa pumpen.

Användning av sprayen:

Skaka flaskan försiktigt i cirka fem sekunder före användning genom att vända den upp och ned några gånger. Ta därefter bort skyddslocket.

Snyt näsan och spraya en gång i vardera näsborre samtidigt som huvudet hålls lätt nedåtböjt (se figur). Torka av sprayspetsen efter användning och sätt tillbaka skyddslocket.



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlats med flutikasonpropionat och ritonavir, vilka resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression. Samtidig användning av flutikasonpropionat och ritonavir ska därför undvikas, såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden (se avsnitt 4.5).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppkommer vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider administreras peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom och i mer sällsynta fall en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray genomgår omfattande förstapassagemetabolism. Den systemiska exponeringen av intranasalt flutikasonpropionat hos patienter med grav leversjukdom är således sannolikt högre. Detta kan leda till en högre frekvens av systembiverkningar. Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

Behandling med nasala kortikosteroider i doser som överstiger rekommenderade doser, kan leda till kliniskt signifikant binjurebarksuppression. Om det finns belegg för att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av perorala kortikosteroider övervägas under perioder av stress eller vid planerad kirurgi.

I allmänhet ska dosen intranasalt flutikasonpreparat minskas till den lägsta dosen vid vilken effektiv symptomkontroll av rinit bibehålls. Högre doser än den rekommenderade (se avsnitt 4.2) har inte testats för azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat. I likhet med alla intranasala kortikosteroider ska den totala bördan av systemiska kortikosteroider beaktas när andra typer av kortikosteroider ordineras samtidigt.

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn, och även ungdomar, som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten hämmas bör behandlingen omprövas för att om möjligt minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Noggrann kontroll krävs hos patienter med en synförändring eller en anamnes på ökat okulärt tryck, glaukom och/eller katarakt.

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från behandling med systemiskt verkande kortikosteroider till Azeflone nässpray, särskilt om det kan antas att binjurebarkfunktionen är störd.

Hos patienter som har tuberkulos, någon form av obehandlad infektion, eller som nyligen har genomgått en kirurgisk operation av näsan eller munnen eller som har skadat näsan eller munnen, bör de eventuella fördelarna av behandlingen med Azeflone vägas mot de eventuella riskerna.

Infektioner i näsans luftvägar ska behandlas med antibakteriella medel eller medel mot svamp, men de utgör ingen specifik kontraindikation för behandling med Azeflone.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,014 mg bensalkoniumklorid per sprayning. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per sprayning, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer efter intranasalt administrerat flutikasonpropionat på grund av höggradig förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4 hämmande läkemedel), ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Under användning efter marknadsföring har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta

läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat och ritonavir, vilket resulterat i systemiska kortikosteroideffekter. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Studier har visat att andra cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel kan öka systemisk exponering försumbart (erytromycin) eller i liten utsträckning (ketokonazol) av flutikasonpropionat utan någon nämnvärd ökning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet bör ändå iaktas vid samtidig administrering av potenta cytokrom P450 3A4-hämmare (t ex ketokonazol) eftersom det finns risk för ökad systemisk exponering av flutikasonpropionat.

Azelastinhydroklorid

Inga interaktionsstudier med azelastinhydroklorid nässpray har utförts. Interaktionsstudier med höga orala doser har utförts. Dessa är emellertid inte relevanta för azelastin nässpray eftersom rekommenderade nasala doser leder till en mycket lägre systemisk exponering. Försiktighet bör dock iakttagas vid administrering av azelastin hos patienter som samtidigt tar lugnande medel eller mediciner för centrala nervsystemet eftersom den lugnande effekten kan förstärkas. Alkohol kan också förstärka denna effekt (se avsnitt 4.7).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns begränsade data avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat hos gravida kvinnor. Azeflone nässpray ska således bara användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om nasalt administrerat azelastinhydroklorid/metaboliter eller flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Azeflone nässpray ska användas under amning enbart om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för det ammade barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azeflone nässpray har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I enstaka fall kan trötthet, utmattning, yrsel eller svaghet, som också kan orsakas av själva sjukdomen, uppkomma vid användning av Azeflone nässpray. I dessa fall kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt. Alkohol kan öka den här effekten.

4.8 Biverkningar

Vanligen kan dysgeusi, en substansspecifik obehaglig smak, upplevas efter administrering (ofta beroende på felaktig applicering, nämligen att huvudet böjts för mycket bakåt under administreringen).

Biverkningar anges nedan med organsystemklassificering och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvens Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem (ödem i ansikte eller på tungan och hudutslag), bronkospasmer	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, dysgeusi (obehaglig smak), obehaglig lukt av läkemedlet			Yrsel, somnolens (dåsighet, sömnighet)	
Ögon*					Glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis		Obehag i näsan (inklusive irritation, sveda, klåda), nysning, torrhet i näsa/svalg, hosta, halsirritation		Perforation av nässeptum**, slemhinneerosion	Sår i näsan
Magtarmkanalen				Muntorrhet	Illamående	
Hud och subkutan vävnad					Utslag, klåda, urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					Trötthet (utmattning), svaghet (se avsnitt 4.7)	

* Ett mycket litet antal spontana rapporter har identifierats efter långvarig behandling med intranasalt flutikasonpropionat.

** Nasal septal perforering har rapporterats efter användning av intranasala kortikosteroider.

Systemeffekter av vissa nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid administrering av höga doser under långa perioder (se avsnitt 4.4).

Tillväxthämning har rapporterats hos barn som får nasala kortikosteroider. Tillväxthämning kan även drabba ungdomar (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har osteoporos observerats vid långvarig administrering av nasala glukokortikoider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid nasal administrering förväntas inga överdoseringsreaktioner.

Det finns inga tillgängliga patientdata avseende effekterna av akut eller kronisk överdosering med intranasalt flutikasonpropionat.

Intranasal administrering av 2 mg flutikasonpropionat (10 gånger den rekommenderade dagliga dosen) 2 gånger dagligen i 7 dagar till friska frivilliga har ej visat effekt på HPA-axelns (hypotalamus-hypofysbinjurebarkaxeln) funktion.

Intag av högre doser än de som rekommenderas under en längre tid kan leda till tillfällig suppression av binjurebarkfunktionen.

Hos dessa patienter bör behandling med Azeflone nässpray fortsätta med en dos tillräcklig för att kontrollera symtomen. Binjurebarkfunktionen återhämtar sig inom några dagar och kan verifieras genom att mäta plasmakortisol.

I händelse av överdosering efter oavsiktligt peroralt intag, kan störningar på centrala nervsystemet (inklusive dåsighet, förvirring, koma, takykardi och hypotension) av azelastinhydroklorid förväntas baserat på resultaten av djurförsök.

Behandlingen av dessa tillstånd ska vara symtomatisk. Beroende på svuld mängd rekommenderas ventrikelsköljning. Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Slemhinneavsvällande medel och andra nasala preparationer för lokal användning, kortikosteroider/flutikason, kombinationer, ATC-kod: R01AD58.

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Azeflone nässpray innehåller azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat, som har olika verkningsmekanismer och visar synergistiska effekter när det gäller förbättring av symtom på allergisk rinit och rinokonjunktivit.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat är en syntetisk trifluorinerad kortikosteroid som har en mycket hög affinitet för glukokortikoidreceptorn och har en potent antiinflammatorisk effekt, t.ex. 3–5 gånger mer potent än dexametason vid bindnings- och genexpressionsanalyser på klonad human glukokortikoidreceptor.

Azelastinhydroklorid

Azelastin, ett ftalazinonderivat, klassificeras som en potent långverkande antiallergen substans med selektiva H₁-antagonistegenskaper samt mastcellsstabiliserande och antiinflammatoriska egenskaper. Data från studier *in vivo* (prekliniska) och *in vitro* visar att azelastin hämmar syntesen eller frisättningen av kemiska mediatorer som är kända för att vara inblandade i tidiga och sena stadier av allergiska reaktioner, t.ex. leukotriener, histamin, trombocytaktiverande faktor (PAF) och serotonin. Lindring av nasala allergisymtom observeras inom 15 minuter efter administrering.

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray

I fyra kliniska studier hos vuxna och ungdomar med allergisk rinit förbättrade en sprayning med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray i varje näsborre två gånger dagligen signifikant de nasala symtomen (bestående av rinorré, nästäppa, nysning och näsklåda) jämfört med antingen placebo, azelastinhydroklorid eller flutikasonpropionat. Det visade en signifikant förbättring av okulära symtom (bestående av klåda, rinnande och röda ögon) och av patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i samtliga studier.

Jämfört med en godkänd nässpray med flutikasonpropionat uppnåddes substantiell symtomförbättring (50 % minskning av nässymtomens svårighetsgrad) signifikant tidigare (tre dagar eller mer) med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray. Den statistiskt signifikanta effekten av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray jämfört med flutikasonpropionat nässpray kvarstod under en ettårig studie hos patienter med kronisk allergisk rinit och icke-allergisk/vasomotorisk rinit.

En exponeringsstudie av allergener med ambrosiapollen visade första statistiskt signifikanta lindringen av nässymtom 5 minuter efter administration av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray (jämfört med placebo). Vid 15 minuter efter administration av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray rapporterade 60% av patienterna en kliniskt relevant minskning av symtompoäng på minst 30%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intranasal administrering av två sprayningar per näsborre (548 mikrogram azelastinhydroklorid och 200 mikrogram flutikasonpropionat) azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray var den genomsnittliga (\pm standardavvikelse) maximala plasmaexponeringen (C_{max}) $194,5 \pm 74,4$ pg/ml för azelastin och $10,3 \pm 3,9$ pg/ml för flutikasonpropionat och den genomsnittliga totala exponeringen (AUC) $4\,217 \pm 2\,618$ pg/ml*timme för azelastin och $97,7 \pm 43,1$ pg/ml*timme för flutikasonpropionat. Mediantiden till maximal exponering (t_{max}) med en singeldos var 0,5 timme för azelastin och 1,0 timme för flutikasonpropionat.

Den systemiska exponeringen av flutikasonpropionat ökade med cirka 50 % vid jämförelse mellan azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray och en godkänd nässpray med flutikasonpropionat. Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray var likvärdig med en godkänd nässpray med azelastin när det gäller systemisk exponering av azelastin. Det fanns inga belegg för farmakokinetiska interaktioner mellan azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat.

Distribution

Flutikasonpropionat har en större distributionsvolym vid steady-state (cirka 318 liter).

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Distributionsvolymen för azelastin är hög vilket indikerar distribution till i huvudsak perifer vävnad. Proteinbindningen är 80–90 %. Dessutom har båda läkemedlen ett brett terapeutiskt fönster. Således är läkemedelsdisplacement reaktioner osannolika.

Metabolism

Flutikasonpropionat försvinner snabbt från den systemiska cirkulationen, främst via hepatiske metabolism till en inaktiv karboxylsyrametabolit, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Nedsvält flutikasonpropionat är också föremål för omfattande förstapassagemetabolism. Azelastin metaboliseras till N-desmetylazelastin via olika CYP-isoenzymer, i huvudsak CYP3A4, CYP2D6 och CYP2C19.

Eliminering

Elimineringshastigheten för intravenöst administrerat flutikasonpropionat är linjär över doseringsintervallet på 250–1000 mikrogram och kännetecknas av en hög plasmaclearance (CL=1,1 l/min). Maximala plasmakoncentrationer minskar med cirka 98 % inom 3–4 timmar och bara låga plasmakoncentrationer är kopplat till den terminala halveringstiden på 7,8 timmar. Renal clearance för flutikasonpropionat är försumbar (<0,2 %) och mindre än 5 % som karboxylsyrametaboliten. Den huvudsakliga elimineringsvägen är utsöndring av flutikasonpropionat och dess metaboliter via gallan. Halveringstiden i plasma efter en singeldos azelastin är cirka 20–25 timmar för azelastin och cirka 45 timmar för den terapeutiskt aktiva metaboliten N-desmetylazelastin. Utsöndring sker i huvudsak via feces. Den fördröjda utsöndringen av små mängder av dosen i feces tyder på att viss enterohepatisk cirkulation kan förekomma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flutikasonpropionat

Resultaten från toxikologiska studier motsvarade de som observerats för andra glukokortikoider och förknippas med hög farmakologisk aktivitet. Dessa resultat är sannolikt inte relevanta för människa då rekommenderade nasala doser leder till minimal systemisk exponering. Inga genotoxiska effekter av flutikasonpropionat har observerats i vanliga genotoxicitetstester. Dessutom sågs inga behandlingsrelaterade ökning av incidensen av tumörer vid 2-åriga inhalationsstudier på råttor och mus.

I djurstudier har glukokortikoider visat sig framkalla missbildningar så som gomspalt och intrauterin tillväxthämning. Dessa resultat är sannolikt inte relevanta för människa då rekommenderade nasala doser leder till minimal systemisk exponering (se avsnitt 5.2).

Azelastinhydroklorid

Azelastinhydroklorid visade ingen sensibiliserande potential hos marsvin. Azelastin visade ingen genotoxisk potential i ett flertal *in vitro*- och *in vivo*-tester, och inte heller någon karcinogenicitet hos råttor och mus. Hos råttor av båda könen orsakade orala doser av azelastin högre än 3,0 mg/kg/dag en dosrelaterad minskning av fertilitetsindex. I kroniska toxicitetsstudier kunde inga reproduktionseffekter relaterade till substansen hittas i något av könen. Hos råttor, mus och kanin uppträdde embryotoxiska och teratogena effekter endast efter doser som var toxiska för modern (till exempel skelettmissbildningar hos mus och råttor vid doser om 68,6 mg/kg/dag).

Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray

Upprepade toxicitetsstudier av intranasala doser azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray på råttor under en period på upp till 90 dagar och på hund i 14 dagar visade inga nya biverkningar jämfört med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Karmellosnatrium (E466)
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)

Bensalkoniumklorid
Fenyletylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter första användning: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska av typ I försedd med en spraypump, en nasal polypropenapplikator (spray) och ett skyddslock, innehållande 23 g (minst 120 sprayningar) suspension.

Förpackningsstorlekar:

1 flaska med 23 g suspension i en 25 ml flaskor (minst 120 sprayningar)

Flerpack med 69 g (3 flaskor med 23 g) nässpray, suspension

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.8.2023