

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azelastine/Fluticasone Sandoz 125 mikrogrammaa + 50 mikrogrammaa/annos, nenäsumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra suspensiota sisältää 1 000 mikrogrammaa atselastiinihydrokloridia ja 365 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

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

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annos (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 pelkällä 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 painallus kumpaankin sieraimeseen kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin).

#### Alle 12-vuotiaat lapset

Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmistetta 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 saatavilla valmisteen käytöstä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

#### *Hoidon kesto*

Azelastine/Fluticasone Sandoz soveltuu pitkäaikaiseen käyttöön.

Hoidon keston tulee vastata allergeenialtistuksen kesto.

#### Antotapa

Azelastine/Fluticasone Sandoz -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. Azelastine/Fluticasone Sandoz -nenäsumute on valmisteltava ennen ensimmäistä käyttökertaa siten, että pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan 6 kertaa.

Jos Azelastine/Fluticasone Sandoz -nenäsumute on ollut käyttämättä yli 7 päivän ajan, se on valmisteltava uudelleen. Tällöin pulloa ravistetaan varovasti noin 5 sekunnin ajan kääntelemällä sitä ylösalaisin, suojakorkki irrotetaan, ja pumppu painetaan pohjaan ja vapautetaan yhden kerran.

### Nenäsumutteen käyttö:

Nenä niistetään ja sen jälkeen päätä kallistetaan alas (ks. kuva). Kumpaankin sieraimen suihkutetaan yksi painallus 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, ellei mahdollinen hyöty ole 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 otettavien kortikosteroidien 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, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus ja aggressiivisuus (erityisesti lapsilla).

Jos potilaalla on vaikea maksasairaus, nenän kautta otetun flutikasonipropionaatin systeeminen altistus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmisteen alkureitin metabolia on runsasta. Tällöin systeemiset haittatapahtumat 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 Azelastine/Fluticasone Sandoz -annoksia ei ole tutkittu. Kuten muitakin nenän kautta otettavia kortikosteroidivalmisteita käytettäessä, systeeminen kortikosteroidien kokonaisaltistus on otettava huomioon, jos potilaalle 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 näköhäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, on harkittava lähetettä silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Näitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita 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 lisämunaistoiminnan heikentyneen, varovaisuus on tarpeen, kun potilas siirtyy systeemisestä steroidihoidosta Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmisteen käyttöön.

Jos potilaalla on tuberkuloosi tai mikä tahansa hoitamaton infektiotai jos hän on toipumassa hiljattaisesta nenä- tai suuleikkauksesta tai -vammasta, Azelastine/Fluticasone Sandoz -hoidon mahdollisia hyötyjä on arvioitava sen mahdolliseen riskiin nähden.

Nenän hengitystieinfektiot tulee hoitaa bakteeri- tai sienilääkkeillä, mutta ne eivät ole varsinainen vasta-aihe Azelastine/Fluticasone Sandoz -hoidolle.

Azelastine/Fluticasone Sandoz sisältää bentsalkoniumkloridia. Saattaa aiheuttaa pitkäaikaikäkäytössä nenän limakalvon turvotusta.

#### **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 flutikasonipropionaattivälitteiset 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 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 CYP3A4: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, ja yhdistelmää käyttäviä 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 tämän valmisteen kanssa, koska systeemisen flutikasonipropionaattialtistuksen suurenmisen mahdollisuus on olemassa.

#### ***Atselastiinihydrokloridi***

Nimenomaan atselastiinihydrokloridinenäsümetta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suuria suun kautta otettuja annoksia. Näiden tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olennaisia atselastiininenäsümetteen 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*

Atselastiinihydrokloridin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmistetta saa siksi käyttää raskauden aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty oikeuttaa mahdollisen sikiöön kohdistuvan riskin (ks. kohta 5.3).

#### *Imetys*

Ei tiedetä, erittyvätkö nenän kautta otettu atselastiinihydrokloridi, flutikasonipropionaatti ja/tai niiden metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmistetta saa käyttää imetyksen aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty oikeuttaa mahdollisen vauvaan kohdistuvan riskin.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Yksittäistapauksissa Azelastine/Fluticasone Sandoz -valmisteen 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**

Makuhäiriöitä eli lääkeaineesta johtuvaa epämiellyttävää makuaistimusta voi esiintyä yleisesti lääkkeen ottamisen jälkeen (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).

<b>Yleisyys</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>						
<b>Immuuni-järjestelmä</b>					yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot; angioedeema (kasvojen tai kielen turvotus ja ihottuma); bronkospasmi	
<b>Hermosto</b>		päänsärky, makuhäiriö (epämiellyttävä maku-aistimus), epämiellyttävä hajuaistimus			huimaus, uneliaisuus (tokkuraisuus, unisuus)	
<b>Silmät*</b>					glaukooma, suurentunut silmänpaine, kaihi	näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	nenäverenvuoto		nenävaivat (kuten nenän ärsytys, pistely, kutina), aivastelu, nenän kuivuus, yskä, nielun kuivuus, nielun ärsytys		nenän väliseinän perforaatio**, limakalvon rikkeymä	nenän haavaumat
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				suun kuivuus	pahoinvointi	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>					ihottuma, kutina, nokkosihottuma	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					väsymys (uupumus, voimakas voipumus), heikotus (ks. kohta 4.7)	

\* On löydetty hyvin pieni määrä spontaaneja raportteja 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-aiivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaan.

Suosittelua suurempien annosten pitkäaikainen käyttö saattaa lamata lisämunuaisten toimintaa väliaikaisesti.

Tällaisilla potilailla Azelastine/Fluticasone Sandoz -hoitoa 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 hypotensio).

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet, kortikosteroidit, sis. yhdistelmävalmisteet, flutikasoni; ATC-koodi: R01AD58.

#### *Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset*

Azelastine/Fluticasone Sandoz 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 geeniekspressiomäärittelyissä.

### ***Atselastiinihydrokloridi***

Atselastiini on pitkävaikutteinen voimakas antiallerginen ftalatsinonijohdannainen, jolla on selektiivisiä H<sub>1</sub>-reseptoriantagonistin ominaisuuksia sekä syöttösoluja stabiloivia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia. *In vivo*- (prekliinisistä) ja *in vitro* -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella atselastiini estää varhais- ja myöhäisvaiheen allergisissa reaktioissa esiintyvien kemiallisten mediaattoreiden, kuten leukotrieenien, histamiinin, verihutaleita aktivoivan tekijän (PAF) ja serotoniinin, muodostumista ja vapautumista.

Nenän allergiaoireet alkavat lievittyä 15 minuutin kuluessa lääkkeenotosta.

### ***Atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümette***

Atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümetteä tutkittiin neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui allergista nuhaa sairastavia aikuisia ja nuoria. Nenäsümetteä suihkutettiin yksi painallus kumpaankin sieraimen kahdesti vuorokaudessa, ja sen todettiin lievittäneen nenäoireita (nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu ja nenän kutina) merkittävästi 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) merkittävästi kaikissa neljässä tutkimuksessa.

Huomattava oireiden lievittyminen (nenäoireiden vaikeusasteen 50 %:n väheneminen) saavutettiin atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümetteä käytettäessä merkittävästi aiemmin (3 päivää tai enemmän) kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsümetteä käytettäessä. Atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümetteellä vaikutus pysyi flutikasonipropionaattinenäsümetteen vaikutusta parempana koko yksivuotisen tutkimuksen ajan potilailla, joilla oli jatkuva krooninen allerginen nuha ja ei-allerginen/vasomotorinen nuha.

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### ***Imeytyminen***

Kun atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümetteä suihkutettiin kahdesti kumpaankin sieraimen (548 mikrog atselastiinihydrokloridia ja 200 mikrog flutikasonipropionaattia), huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) oli keskimäärin (± keskihajonta) 194,5 ± 74,4 pg/ml atselastiinin osalta ja 10,3 ± 3,9 pg/ml flutikasonipropionaatin osalta ja keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) oli 4 217 ± 2 618 pg/ml\*h atselastiinin osalta ja 97,7 ± 43,1 pg/ml\*h flutikasonipropionaatin osalta. Kerta-annoksen ottamisen jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t<sub>max</sub>) mediaani oli 0,5 tuntia atselastiinin osalta ja 1,0 tuntia flutikasonipropionaatin osalta.

Systeeminen flutikasonipropionaattialtistus oli atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsümetteä käytettäessä noin 50 % suurempi kuin markkinoilla olevaa flutikasonipropionaattinenäsümetteä käytettäessä. Systeeminen atselastiinialtistus oli vastaava atselastiinihydrokloridi-

flutikasonipropionaattinäsäsumutetta ja markkinoilla olevaa atselastiininäsäsumutetta 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, välityksellä.

#### *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 vähäistä (< 0,2 %), ja alle 5 % poistuu karboksyylihappometaboliittina. 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 pitkittynyt 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 korostuneeseen farmakologiseen vaikutukseen. 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 karsinogeenisiä 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 teratogeenisiä vaikutuksia vain annoksilla, jotka olivat emoilte toksisia (esim. luuston



epämuodostumia havaittiin rotilla ja hiirillä, kun annos oli 68,6 mg/kg/vrk).

### ***Atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsumute***

Kun atselastiinihydrokloridi-flutikasonipropionaattinenäsumutetta 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**

Dinatriumedetaatti  
Glyseroli (E422)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Karmelloosinatrium  
Polysorbaatti 80  
Bentsalkoniumkloridi  
Fenyylietyylialkoholi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

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

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu pullo, jossa on sumutepumppu, polypropeeninenäkappale (annostelija) ja suojakorkki. Pullo sisältää 23 g (vähintään 120 annos) suspensiota.

Pakkauskoot:

Yksi 25 ml:n pullo, joka sisältää 23 g (vähintään 120 annos) suspensiota.

Monipakkaus, joka sisältää 69 g (3 pulloa, joissa kussakin 23 g; 23 g vastaa vähintään 120:tä annos) nenäsumutesuspensiota.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

41188

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.12.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azelastine/Fluticasone Sandoz 125 mikrogram + 50 mikrogram/sprayning, nässpray, suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml suspension innehåller 1 000 mikrogram azelastinhydroklorid och 365 mikrogram flutikasonpropionat.

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

### Hjälpämne 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 medelsvår till svår säsongsbunden och perenn allergisk rinit, om monoterapi med antingen intranasal 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 ska undvikas.

#### Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

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

#### Barn under 12 år

Azelastine/Fluticasone Sandoz rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte har fastställts.

#### Äldre

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Data saknas för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

#### ***Behandlingens längd***

Azelastine/Fluticasone Sandoz är lämpad för långvarig användning.

Behandlingens längd ska överensstämma med perioden av allergenexponering.

### **Administreringsätt**

Azelastine/Fluticasone Sandoz är endast avsedd för nasal användning.

### **Bruksanvisning**

#### Förberedelse av sprayen:

Flaskan ska skakas försiktigt i cirka 5 sekunder före användning genom att den vänds upp och ned några gånger. Därefter ska skyddslocket tas bort. Innan Azelastine/Fluticasone Sandoz används första gången ska den aktiveras genom att pumpen trycks ned och släpps 6 gånger.

Om det har gått mer än 7 dagar sedan Azelastine/Fluticasone Sandoz användes måste den återaktiveras. Flaskan ska skakas försiktigt i cirka 5 sekunder före användning genom att den vänds upp och ned några gånger, sedan ska skyddslocket tas bort och pumpen tryckas ned och släpps en gång.

#### Användning av sprayen:

Näsan ska snytas varefter suspensionen sprayas en gång i vardera näsborren samtidigt som huvudet hålls lätt nedåtböjt (se figur). Efter användning ska sprayspetsen torkas av och skyddslocket sättas tillbaka.



### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Nasala kortikosteroider kan ha systemiska effekter, särskilt vid höga doser under långa perioder. Det är mycket mindre troligt att dessa effekter uppkommer vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider administreras peroralt, och effekterna kan variera mellan patienter och med olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systemiska effekter kan innefatta Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarkssuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom och i mer sällsynta fall en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar, såsom psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Azelastine/Fluticasone Sandoz genomgår omfattande förstapassagemetabolism. Den systemiska exponeringen av intranasalt flutikasonpropionat hos patienter med svår 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 binjurebarkssuppression. Om det finns belägg för att högre doser än de

rekommenderade har använts ska tillägg av en systemisk kortikosteroid övervägas under perioder av stress eller vid planerad kirurgi.

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

Hämmande långdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av långdtillväxten rekommenderas också för ungdomar som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider. Om långdtillväxten hämmas ska behandlingen omprövas med målet att om möjligt minska dosen av den nasala kortikosteroiden till den lägsta dosen vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska remiss till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker övervägas. 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 iakttas när patienter överförs från systemisk kortikosteroidbehandling till Azelastine/Fluticasone Sandoz, om det kan antas att binjurebarksfunktionen är nedsatt.

Hos patienter som har tuberkulos, någon form av obehandlad infektion eller som nyligen har genomgått en operation av näsan eller munnen eller har skadat näsan eller munnen ska de eventuella fördelarna av behandlingen med Azelastine/Fluticasone Sandoz vägas mot den eventuella risken.

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

Azelastine/Fluticasone Sandoz innehåller bensalkoniumklorid. Långtidsbruk kan orsaka ödem i nässlemhinnan.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### ***Flutikasonpropionat***

Under normala förhållanden uppnås låga plasmakoncentrationer av flutikasonpropionat efter intranasal administrering, på grund av omfattande förstapassagemetabolism och högt systemiskt clearance som medieras av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Kliniskt betydelsefulla interaktioner medierade av flutikasonpropionat är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer visade att ritonavir (en mycket potent cytokrom P450 3A4-hämmare) kan öka plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat kraftigt. Som en följd av detta minskar serumkortisolkoncentrationen markant. Efter marknadsintroduktionen har det förekommit rapporter om kliniskt betydelsefulla interaktioner hos patienter som behandlats med intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat och ritonavir, vilka resulterat i systemiska kortikosteroida effekter. Samtidig behandling med andra CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas också 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 patienten övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Studier har visat att andra cytokrom P450 3A4-hämmare ökar den systemiska exponeringen av flutikasonpropionat försumbart (erytromycin) eller i liten utsträckning (ketokonazol) utan någon

nämnevärdd minskning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet ska ändå iaktas vid samtidig administrering av potenta cytotokrom P450 3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eftersom det finns risk för ökad systemisk exponering av flutikasonpropionat.

### ***Azelastinhydroklorid***

Inga specifika interaktionsstudier med azelastinhydrokloridnässpray har utförts. Interaktionsstudier med höga orala doser har utförts. Dessa är emellertid inte relevanta för azelastinnässpray eftersom administrering av rekommenderade nasala doser leder till en mycket lägre systemisk exponering. Försiktighet ska dock iaktas vid administrering av azelastinhydroklorid hos patienter som samtidigt tar sedativa läkemedel eller läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, eftersom den sedativa effekten kan förstärkas. Alkohol kan också förstärka denna effekt (se avsnitt 4.7).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Fertilitet*

Det finns endast 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. Azelastine/Fluticasone Sandoz 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. Azelastine/Fluticasone Sandoz ska användas under amning enbart om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken för det ammade barnet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Azelastine/Fluticasone Sandoz har mindre effekt 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 Azelastine/Fluticasone Sandoz. I dessa fall kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt. Alkohol kan öka den här effekten.

## **4.8 Biverkningar**

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

Biverkningar anges nedan klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemsjukdomar</b>					Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem (ödem i ansikte eller på tungan samt hudutslag), bronkospasm	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk, dysgeusi (obehaglig smak), obehaglig lukt			Yrsel, somnolens (dåsighet, sömnhighet)	
<b>Ögon*</b>					Glaukom, ökat intraokulärt tryck, katarakt	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>	Epistaxis		Obehag i näsan (inklusive irritation, sveda, klåda), nysningar, torrhet i näsan, hosta, torrhet i svalget, irritation i svalget		Perforation av nässkiljeväggen**, slemhinneerosion	Sår i näsan
<b>Magtarmkanalen</b>				Muntorrhet	Illamående	
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>					Utslag, klåda, urtikaria	
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>					Fatigue (svår trötthet, utmattnings), svaghet (se avsnitt 4.7)	

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

\*\* Perforation av nässkiljeväggen har rapporterats efter användning av intranasala kortikosteroider.

Systemiska effekter 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 fått 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](http://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 milligram flutikasonpropionat (10 gånger den rekommenderade dagliga dosen) 2 gånger dagligen i 7 dagar till friska frivilliga har ingen effekt på HPA-axelns (hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxelns) funktion.

Administrering av högre doser än de rekommenderade under lång tid kan leda till tillfällig suppression av binjurebarksfunktionen.

Hos dessa patienter ska behandling med Azelastine/Fluticasone Sandoz fortsätta med en dos tillräcklig för att kontrollera symtomen. Binjurebarksfunktionen återhämtar sig inom några dagar och kan verifieras genom mätning av plasmakortisol.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider/flutikason, kombinationer, ATC-kod: R01AD58

#### *Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt*

Azelastine/Fluticasone Sandoz innehåller azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat, vilka har olika verkningsätt 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 en potent antiinflammatorisk effekt, t.ex. 3–5 gånger mer potent än dexametason i bindnings- och genexpressionsanalyser på klonad human glukokortikoidreceptor.



### ***Azelastinhydroklorid***

Azelastin, ett flalazinonderivat, klassificeras som en potent långverkande antiallergen substans med selektiva H<sub>1</sub>-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 4 kliniska studier med vuxna och ungdomar med allergisk rinit förbättrade en sprayning med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray i vardera näsborren två gånger dagligen signifikant de nasala symtomen (bestående av rinorré, nästäppa, nysningar och näsklåda) jämfört med antingen placebo, enbart azelastinhydroklorid eller enbart flutikasonpropionat. Nässprayen gav en statistisk signifikant förbättring av okulära symtom (bestående av klåda, rinnande och röda ögon) och av patientens sjukdomsrelaterade livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) i alla 4 studier.

Jämfört med en godkänd nässpray med flutikasonpropionat uppnåddes väsentlig symtomförbättring (50 % minskning av nässymtomens svårighetsgrad) signifikant tidigare (3 dagar eller mer) med azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray. Den överlägsna 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.

I en exponeringskammardesign av allergener från ambrosiapollen observerades första statistiskt signifikanta lindringen av nässymtom 5 minuter efter administrering av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray (jämfört med placebo). Vid 15 minuter efter administrering 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) av 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) var  $4\,217 \pm 2\,618$  pg/ml\*timme för azelastin och  $97,7 \pm 43,1$  pg/ml\*timme för flutikasonpropionat. Mediantiden till maximal exponering ( $t_{\max}$ ) med en enkeldos 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 belägg för farmakokinetiska interaktioner mellan azelastinhydroklorid och flutikasonpropionat.

### ***Distribution***

Flutikasonpropionat har en stor 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 bortträngning av läkemedlet, s.k. displacement-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 doseringsintervall på 250–1 000 mikrogram och kännetecknas av ett högt plasmaclearance (CL = 1,1 l/min). Maximala plasmakoncentrationer minskar med cirka 98 % inom 3–4 timmar, och endast låga plasmakoncentrationer är kopplade till den terminala halveringstiden på 7,8 timmar. Renalt clearance av flutikasonpropionat är försumbart (< 0,2 %), och mindre än 5 % avlägsnas som karboxylsyrametaboliten. Den huvudsakliga elimineringsvägen är utsöndring av flutikasonpropionat och dess metaboliter via gallan.

Halveringstiden i plasma efter en enkeldos 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***

Fynd från allmänna toxikologiska studier motsvarade de som observerats med andra glukokortikoider och förknippas med hög farmakologisk aktivitet. Dessa fynd är sannolikt inte relevanta när rekommenderade nasala doser ges till människa, eftersom doserna leder till minimal systemisk exponering. Inga gentoxiska effekter av flutikasonpropionat har observerats i vanliga gentoxicitetstester. Dessutom sågs inga behandlingsrelaterade ökning av incidensen av tumörer i tvååriga inhalationsstudier på råtta och mus.

I djurstudier har glukokortikoider visat sig framkalla missbildningar, såsom gomspalt och intrauterin tillväxthämning. Dessa fynd är sannolikt inte heller relevanta när rekommenderade nasala doser ges till människa, eftersom doserna leder till minimal systemisk exponering (se avsnitt 5.2).

### ***Azelastinhydroklorid***

Azelastinhydroklorid visade ingen sensibiliserande potential hos marsvin. Azelastin visade ingen gentoxisk potential i ett flertal *in vitro*- och *in vivo*-tester, och inte heller någon karcinogenicitet hos råtta eller mus. Hos råttor av båda könen orsakade orala azelastindoser högre än 3 mg/kg/dag en dosrelaterad minskning av fertilitetsindex. I studier av kronisk toxicitet observerades inga substansrelaterade förändringar i fortplantningsorganen hos något av könen. Hos råtta, mus och kanin uppträdde embryotoxiska och teratogena effekter dock endast efter doser som var toxiska för modern (till exempel skelettmissbildningar hos råtta och mus vid doser om 68,6 mg/kg/dag).

### ***Azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray***

Studier avseende allmäntoxicitet, där intranasala doser av azelastinhydroklorid/flutikasonpropionat nässpray gavs till råtta under en period på upp till 90 dagar och till hund i 14 dagar, visade inga nya biverkningar jämfört med de som förekommit med de enskilda komponenterna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumedetat  
Glycerol (E422)  
Mikrokristallin cellulosa  
Karmellosnatrium  
Polysorbat 80

Bensalkoniumklorid  
Fenyletylalkohol  
Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

Hållbarhet för öppnad flaska (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 med en spraypump, en näsapplikator av polypropen och ett skyddslock, innehållande 23 g (minst 120 doser) suspension.

Förpackningsstorlekar:

En 25 ml flaska innehåller 23 g suspension (minst 120 doser).

Flerpack innehållande 69 g (3 flaskor med 23 g, motsvarande minst 120 doser) nässpray, suspension.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41188

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.12.2023