

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lastin 0,13 mg/annos nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1 mg atselastiinihydrokloridia vastaten 0,9 mg atselastiinia.

1 annos (140 mikrol) sisältää 0,13 mg atselastiinia. Atselastiinihydrokloridi on rasemaatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön, puskuroitu ja isotoninen vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kausiluonteinen (esimerkiksi heinänuha) ja ympärivuotinen allerginen nuha.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

1 suihke (0,13 mg atselastiinia) kumpaankin sieraimen kaksi kertaa päivässä (vastaa 0,51 mg:n vuorokausiannosta atselastiinia). Annosta voidaan suurentaa 2 suihkeeseen kumpaankin sieraimen kaksi kertaa päivässä (vastaa 1 mg:n vuorokausiannosta atselastiinia).

Yli 6-vuotiaat pediatriset potilaat

1 suihke (0,13 mg atselastiinia) kumpaankin sieraimen kaksi kertaa päivässä (vastaa 0,51 mg:n vuorokausiannosta atselastiinia).

Vanhukset

Atselastiininenäsumutteella vanhuksille tehdyissä kliinisissä ja käytön seurantatutkimuksissa ei ole todettu haittavaikutusten lisääntymistä. Paikallisen antotavan ja pienen päivittäisen kokonaisannoksen takia ei annoksen vähentäminen ole tarpeellista.

Pitkäaikaiskäyttö

Lastin soveltuu myös pitkäaikaiskäyttöön. Sitä voidaan käyttää oireiden loppumiseen asti.

Antotapa

Ennen ensimmäistä käyttöä tulee suihkepumppu aktivoida suihkuttamalla muutaman kerran ilmaan, kunnes saadaan tasainen suihkepilvi.

Potilaan tulee pitää päätänsä pystyssä annostellessaan Lastin-nenäsumutetta. Näin vältetään liuoksen valuminen kurkkuun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliiniset kokemukset lääkkeen käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon puuttuvat. Valmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Oraalisen atselastiinin käytön yhteydessä on ollut viitteitä simetidiinin kanssa tulevista yhteisvaikutuksista, mutta tällä tuskin on merkitystä atselastiinisumutteen käytön kannalta, koska systeeminen atselastiinipitoisuus on nenäsumutteen käytön jälkeen nanogrammaluokkaa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kokemukset lääkkeen raskaudenaikaisesta käytöstä ovat puutteellisia.

Raskaudenaikaisissa toksikologisissa eläintutkimuksissa, jolloin käytetään erittäin suuria peroraalisia annoksia, on esiintynyt sikiön kasvun hidastumista sekä lisääntynyttä sikiökuolemien määrää. Lastinia ei tule käyttää raskauden aikana ja sen käyttö on lopetettava raskautta suunniteltaessa.

Imetys

Tiedot atselastiinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ja vaikutuksista lapseen ovat vielä puutteelliset, joten Lastinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksittäistapauksissa atselastiininäsumutteen käytön aikana voi esiintyä väsymystä, uupuneisuutta, uupumusta, huimausta tai heikotusta, jotka saattavat johtua myös hoidettavasta sairaudesta. Tällöin ajokyky ja koneidenkäyttökyky voivat heikentyä. Alkoholi saattaa voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

- Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): valmisteen käytön jälkeen voi tuntua aineelle ominaista kitkerää makua (joka johtuu usein väärästä käyttötavasta, ts. pään taivuttamisesta liikaa taaksepäin valmistetta otettaessa), joka saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa pahoinvointia. Tämä vaikutus on hyvin yleinen ($> 10\%$), kun valmistetta otetaan kaksi kertaa kutakin annosta kohti.
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): tulehtuneen nenän limakalvon lievää, ohimenevää ärsytystä voi esiintyä, ja siihen voi liittyä esimerkiksi kirvelyä, kutinaa, aivastelua ja nenäverenvuotoa.
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$): yliherkkyysreaktioita (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma) on ilmoitettu.

Immuunijärjestelmän häiriöt	<i>Hyvin harvinaiset</i> ($< 1/10\,000$)	Yliherkkyys Anafylaktistyyppiset reaktiot*
Hermoston häiriöt	<i>Yleiset</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Makuhäiriöt (kitkerä maku)

	<i>Hyvin harvinaiset</i> (<i>< 1/10 000</i>)	Heitehuimaus**
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	<i>Melko harvinaiset</i> (<i>> 1/1 000, < 1/100</i>)	Nenän ärsytys (pistely, kutina) Aivastelu Nenäverenvuoto
Ruoansulatuskanavan häiriöt	<i>Harvinaiset</i> (<i>> 1/10 000, < 1/1 000</i>)	Pahoinvointi
Yleisluontoiset häiriöt	<i>Hyvin harvinaiset</i> (<i>< 1/10 000</i>)	Väsymys** (uupumus, uupuneisuus) Heikotus**
Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt	<i>Hyvin harvinaiset</i> (<i>< 1/10 000</i>)	Ihottuma Kutina Nokkosihottuma

* ilmoitettu bentsalkoniumkloridia sisältävien valmistemuotojen yhteydessä

** ks. kohta 4.7

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Nenän kautta annettuna yliannostusreaktiota ei esiinny.

Eläinkokeiden tulokset osoittavat, että yliannostustapauksissa satunnaisen oraalisen annon jälkeen voi esiintyä seuraavanlaisia oireita: uneliaisuutta, sekavuutta, tajuttomuutta, sydämen tykytystä ja verenpaineen laskua. Näiden oireiden hoito symptomaattista.

Antidoottia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Allergialääkkeet, ei kortikosteroidit, ATC-koodi: R01AC03

Atselastiini, ftalatsinonijohdannainen, on pitkävaikutteinen antiallerginen yhdiste, jolla on selektiivisiä H₁-reseptoriantagonistin ominaisuuksia.

Tiedot *in vivo*- (prekliinisistä) ja *in vitro* -tutkimuksista osoittavat, että korkeina pitoisuuksina atselastiini estää allergisissa reaktioissa vaikuttavien aineiden, kuten leukotrieenien, histamiinin, verihütaaleita aktivoivan tekijän ja serotoniinin muodostumista ja vapautumista. Tällä ei luultavasti kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että atselastiininäsumutteen vaikutus alkaa nopeammin

kuin desloratadiinitablettien tai nenään annostellun mometasonin vaikutus. Nenän allergiaoireet alkavat lievittyä 15 minuutin kuluessa lääkkeenotosta.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleistä

Suun kautta annettuna atselastiini imeytyy nopeasti ja sen absoluuttinen hyötyosuus on 81 %. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Jakautumistilavuus on suuri viitaten aineen kudoshakuisuuteen. 80–90 % atselastiinista sitoutuu proteiineihin.

Eliminoitumisen puoliintumisajat plasmassa yhden atselastiiniannoksen jälkeen ovat atselastiinilla noin 20 tuntia ja terapeuttisesti aktiivisella metaboliitilla, N-desmetyyliatselastiinilla, noin 45 tuntia. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteeseen. Pienten lääkemäärien pidentynyt erittyminen viittaa siihen, että jonkin verran enterohepatiittista kiertoa saattaa tapahtua.

Toistetun nenän kautta annetun 0,56 mg atselastiinihydrokloridi-vuorokausiannoksen (yksi suihke kumpaankin sieraimeseen kahdesti päivässä) jälkeen atselastiinin C_{max} steady state –plasmatasot olivat terveillä vapaaehtoisilla noin 0,27 ng/ml. Aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliatselastiinin, tasot olivat alemmalla määritysrajalla tai sen alapuolella (0,12 ng/ml).

Huomattavaa

Toistettu nenän kautta antaminen allergista riniittia sairastaville potilaille johtaa plasman kohonneisiin atselastiinipitoisuuksiin terveisiin henkilöihin verrattuna, mikä viittaa suurempaan systeemiseen imeytymiseen. Kahden tunnin kuluttua päivittäisen 0,56 mg atselastiinihydrokloridikokonaisannoksen jälkeen keskimääräiset atselastiinin steady state –plasmapitoisuudet olivat noin 0,65 ng/ml. Tämän annoksen kaksinkertaistaminen 1,12 mg:aan atselastiinihydrokloridia johtaa 1,09 ng/ml:n keskimääräisiin atselastiinin steady state -plasmapitoisuuksiin. Nenän kautta annetun lääkkeen aiheuttama systeeminen altistuminen on kuitenkin noin 8 kertaa pienempi kuin terapeuttisen oraalisen annoksen (4,4 mg) aiheuttama.

Henkilöt, joilla on alentunut munuais- tai maksafunktio saavat korkeampia pitoisuuksia sekä atselastiinia että sen aktiivista aineenvaihduntatuotetta. Nenään käytettäessä tällä tuskin on kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Täysikasvuisiin eläimiin saattaa suun kautta annetulla atselastiinihydrokloridilla olla keskushermostovaikutuksia (spontaani liikkuvuus, ärtyneisyys, vapina ja kouristukset vähenevät) annoksilla, jotka ovat painoon suhteutettuna 300–1700 kertaa suurempia kuin ihmisille käytettävät normaalit päiväannokset. Nuorilla rotilla näitä vaikutuksia esiintyi käytettäessä noin 100 kertaa suurempia päiväannoksia kuin ihmisillä.

Toksisuus pitkäaikaishoidossa

Ensimmäiset toksisuusoireet ilmaantuivat rotille ja koirille annettaessa toistuvasti 75 kertaa ihmisille käytettäviä maksimaalisia oraalisia päiväannoksia suurempia atselastiinihydrokloridiannoksia.

Rotille toksisuusoireet ilmaantuivat maksassa (ASAT:in, ALAT:in ja AP:n seerumin entsyymien aktiiviteetin lisäyksenä sekä elimen painon nousuna, solujen koon kasvuna ja rasvainfiltraation lisäyksenä) ja munuaisissa (virtsan typen, virtsan volyymin, natriumin, kaliumin ja kloridin erittymisenä sekä elinten painon lisäyksenä), kun niille annettiin annoksia, jotka olivat niiden painoon suhteutettuna 200 kertaa suurempia kuin ihmisille käytettävät oraaliset terapeuttiset annokset. Ei-toksinen annos sekä nuorilla että täysikasvuisilla eläimillä oli ainakin 30 kertaa suurempi kuin ihmisille käytettävä maksimaalinen oraalinen, terapeuttinen päiväannos.

Kuuden kuukauden intranasaalinen, maksimaalinen Lastin-annostus rotille ja koirille (rotille noin 130

ja koirille noin 25 kertaa suurempi intranasaalinen annos painoon nähden kuin ihmisille) ei aiheuttanut toksisuutta paikallisesti eikä eri elimissä.

Herkistyminen

Marsuilla suoritetuissa kokeissa ei tavattu herkistymistä atselastiinihydrokloridille.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Hiirillä ja rotilla suoritetuissa *in vivo*- ja *in vitro* -tutkimuksissa ei atselastiinihydrokloridilla todettu olevan mutageenista tai tuumoreita aiheuttavaa vaikutusta.

Eläinkokeissa pieniä määriä atselastiinihydrokloridia läpäisi istukan ja erittyi emon maitoon. Oraalisissa sikiötoksisuuskokeissa rotilla, hiirillä ja kaneilla, ainoastaan hiirillä esiintyi sikiöön kohdistuvia vaikutuksia, kun emolle annettiin toksisia annoksia (68,6 mg/kg/päivä). Pienin toksisuutta aiheuttava oraalinen annos oli kaikilla lajeilla 30 mg/kg/päivä. Rotilla ei esiintynyt mitään häiriöitä sikiön kehityksessä, synnytyksessä eikä poikasten kehityksessä käytettäessä oraalisia annoksia 30 mg/kg/päivä raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana. Hedelmällisyshäiriöitä tavattiin rotilla muutamassa tutkimuksessa 3 mg/kg/päivä ylittävillä annoksilla (toisissa tutkimuksissa ei hedelmällisyshäiriöitä esiintynyt edes 30 mg/kg/päivä nousevilla oraalisisilla annoksilla).

Lääkkeen raskauden- ja imetyksenaikaisesta käytöstä ihmiselle ei ole kokemuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Natriumedetaatti
Sitruunahappo
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumkloridi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu pakkaus käytettävä 6 kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä jääkaapissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoort

Ruskea lasipullo (Ph.Eur.), jossa irrotettava PE/PP-suihkepumppu.
10 ml (70 annosta) ja 20 ml (140 annosta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12076

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lastin 0,13 mg/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 1 mg azelastinhydroklorid motsvarande 0,9 mg azelastin.

1 dos (140 µl) innehåller 0,13 mg azelastin. Azelastinhydroklorid är ett racemat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning

Preparatbeskrivning: klar, färglös, buffrad och isotonisk vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Säsongsbunden (t.ex. hösnuva) och perenn allergisk rinit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1 sprayning (0,13 mg azelastin) i vardera näsborren två gånger per dygn (motsvarar en dygnsdos av 0,51 mg azelastin). Dosen kan vid behov ökas till 2 sprayningar i vardera näsborren två gånger per dygn (motsvarar en dygnsdos av 1 mg azelastin).

Pediatrisk population över 6 år

1 sprayning (0,13 mg azelastin) i vardera näsborren två gånger per dygn (motsvarar en dygnsdos av 0,51 mg azelastin).

Äldre

Kliniska prövningar och uppföljningsprövningar vid användning av azelastinnässpray hos äldre har inte indikerat någon ökad förekomst av biverkningar. Tack vare det lokala administreringsättet och den låga dagliga totaldosen behövs ingen dosreducering.

Långtidsanvändning

Lastin kan användas för långtidsbehandling. Lastin kan användas tills symptomen avklingar.

Administreringsätt

Innan första användningen måste spraypumpen aktiveras. Detta görs genom att spraya i luften några gånger tills ett jämnt spraymoln erhålls.

Patienten ska ha huvudet i upprätt position vid dosering av Lastin nässpray. Detta gör att lösningen inte flyter ner i svalget.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk erfarenhet av användning av Lastin hos barn under 6 år saknas. Preparatet har inte godkänts för användning hos barn under 6 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Efter oral administrering av azelastin finns indikationer på interaktion med cimetidin, men detta lär knappast vara signifikant för användningen av azelastinspray då systemkoncentrationen av azelastin ligger på nanogramnivå efter användning av nässpray.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av behandling av gravida kvinnor är begränsad.

I reproduktionstoxikologiska studier på djur har mycket höga perorala doser givit upphov till tillväxthämning och ökad fosterdödlighet. Lastin ska inte användas under graviditet och det ska utsättas om graviditet planeras.

Amning

Uppgifter om azelastin passerar över i bröstmjolk är otillräckliga för att bedöma risker för barnet. Lastin ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I enstaka fall kan biverkningar såsom trötthet, matthet, utmattning, yrsel eller svaghet inträffa vid användning av azelastinnässpray. Dessa kan också orsakas av den behandlade sjukdomen. Vid dessa tillfällen kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats. Denna effekt kan förstärkas av alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och frekvens i fallande ordning.

Följande biverkningar har rapporterats:

- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): en substansspecifik bitter smak kan förekomma efter administrering (beror ofta på felaktig applicering, nämligen att huvudet böjts för långt bakåt vid administrering) som i sällsynta fall kan leda till illamående. Detta är mycket vanligt ($> 10\%$) vid två appliceringar per dos.
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$): en måttlig, övergående irritation av den inflammerade näslemhinnan kan förekomma med symptom som stickningar, klåda, nysning och näsblödning.
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$): överkänslighetsreaktioner (t.ex. utslag, klåda, urtikaria) har rapporterats.

Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i> ($< 1/10\,000$)	Överkänslighet Anafylaktoid reaktion*
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Dysgeusi (bitter smak)

	Mycket sällsynta (<i>< 1/10 000</i>)	Vertigo**
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga (<i>> 1/1 000, < 1/100</i>)	Irritation i näsan (stickningar, klåda) Nysning Näsblödning
Magtarmkanalen	Sällsynta (<i>> 1/10 000, < 1/1 000</i>)	Illamående
Allmänna symptom	Mycket sällsynta (<i>< 1/10 000</i>)	Trötthet** (utmattning, matthet) Svaghet**
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta (<i>< 1/10 000</i>)	Hudutslag Klåda Urtikaria

* rapporterat för formuleringar som innehåller bensalkoniumklorid

** se avsnitt 4.7

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

Överdoseringsreaktioner förekommer inte vid intranasal administrering.

Resultat från djurprövningar visar att överdosering vid sporadisk oral administrering kan ge upphov till följande symptom: sömnhet, förvirring, medvetlöshet, hjärtklappning och sänkt blodtryck.

Dessa symptom behandlas symptomatiskt.

Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allergiläkemedel, icke-kortikosteroider, ATC-kod: R01AC03

Azelastin, ett ftalazinonderivat, är en långtidsverkande antiallergen förening med selektiva H₁-receptorantagonisteffekter.

Data från *in vivo* (prekliniska) och *in vitro* prövningar visar att höga nivåer av azelastin inhiberar syntes och frisättning av kemiska mediatorer involverade i allergiska reaktioner, såsom leukotriener, histamin, trombocytaktiveringsfaktor och serotonin. Detta har dock sannolikt ingen klinisk betydelse.

Resultat från kliniska prövningar indikerar att effekten av azelastinnässspray sätter in snabbare än effekten av desloratadintabletter eller intranasalt administrerat mometason. Allergiska symptom i näsan börjar lindras inom 15 minuter från läkemedelsadministrering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Peroralt administrerat azelastin absorberas snabbt och har en absolut biotillgänglighet på 81 %. Mat påverkar inte absorptionen. Distributionsvolymen är hög, vilket indikerar att ämnet har vävnadsaffinitet. 80–90 % av azelastin är proteinbundet.

Halveringstiden i plasma efter en dos av azelastin är cirka 20 timmar för azelastin och cirka 45 timmar för den terapeutiskt aktiva metaboliten N-desmetylazelastin. Azelastin utsöndras huvudsakligen i feces. Utdragen utsöndring av små läkemedelsdoser tyder på viss förekomst i det enterohepatiska kretsloppet.

C_{\max} steady state-plasmakoncentration efter upprepad intranasal administrering av 0,56 mg azelastinhydroklorid (en sprayning i vardera näsborren två gånger dagligen) var ca 0,27 ng/ml hos friska frivilliga. Motsvarande plasmakoncentration av den aktiva metaboliten N-desmetylazelastin var på eller under detektionsgränsen (0,12 ng/ml).

Obs!

Vid upprepad intranasal administrering till rinitpatienter uppkommer en ökad plasmakoncentration av azelastin jämfört med friska personer, vilket indikerar en högre grad av systemisk absorption. Två timmar efter en daglig dos av azelastinhydroklorid på 0,56 mg var den genomsnittliga jämviktskoncentrationen av azelastin i plasma ca 0,65 ng/ml. En fördubbling av dosen till 1,12 mg azelastinhydroklorid ger en genomsnittlig jämviktskoncentration av azelastin i plasma på 1,09 ng/ml. Den systemiska exponeringen vid intranasal administrering är dock ca 8 gånger lägre än vid terapeutisk peroral dosering (4,4 mg).

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion uppkommer en högre koncentration av såväl azelastin som dess aktiva metabolit. Detta lär knappast vara kliniskt signifikant vid intranasal administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Peroralt administrerat azelastinhydroklorid kan ge CNS-symptom hos vuxna djur (spontana rörelser, irritation, tremor och kramper minskar) vid doser som i förhållande till kroppsvikten är 300–1 700 gånger större än den normala dagliga dosen hos människa. Hos unga råttor uppträdde dessa effekter vid en daglig dos som var ca 100 gånger större än den normala dagliga dosen hos människa.

Toxicitet vid långtidsbehandling

De första toxicitetssymptomen uppträdde hos råttor och hundar vid upprepad administrering av azelastinhydroklorid i doser som är 75 gånger större än den maximala dagliga perorala dosen hos människa.

Hos råttor uppträdde toxicitetssymptom i levern (stegring av ASAT, ALAT och AP i serum samt ökad organvikt, cellstorlek och fettinfiltration) och i njurarna (ökning av utsöndring av kväve i urin, urinvolymer, natrium, kalium och klorid i urin samt ökad organvikt) vid administrering av doser som i förhållande till kroppsvikten var 200 gånger större än perorala terapeutiska doser hos människa. En icke-toxisk dos var hos såväl unga som vuxna djur minst 30 gånger större än den maximala terapeutiska perorala dagliga dosen hos människa.

Vid sex månaders intranasal administrering av en maximal dos av Lastin till råttor och hundar (för råttor ca 130 gånger och för hundar ca 25 gånger högre intranasal dos i förhållande till kroppsvikten jämfört med människa) uppstod ingen toxicitet lokalt eller i organen.

Sensibilisering

Azelastinhydroklorid visade inte på någon sensibiliseringspotential hos marsvin.

Mutagenicitet/karcinogenicitet

Azelastin orsakade ingen gentoxicitet i ett flertal *in vitro* och *in vivo* prövningar, och inte heller karcinogenicitet hos råtta och mus.

I djurprövningar passerade en liten mängd azelastinhydroklorid över placentabariären och utsöndrades i bröstmjolk. I orala embryotoxiska prövningar med råtta, mus och kanin uppträdde embryotoxiska effekter i endast hos mus efter doser som var toxiska för modern (68,6 mg/kg/dag). Den lägsta orala dos som gav upphov till toxicitet var hos alla djurarter 30 mg/kg/dag. Hos råtta sågs inga störningar i fosterutvecklingen, förlossningen eller utvecklingen hos rättungar vid en peroral dosering på 30 mg/kg/dag under den sista graviditetstrimestern och under amning. Fertilitetspåverkan uppträdde hos råtta i några prövningar med doser överstigande 3 mg/kg/dag (i andra prövningar sågs det ingen fertilitetspåverkan ens med perorala doser på 30 mg/kg/dag).

Erfarenhet saknas av användning av läkemedlet hos människan under graviditet och amning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Natriumedetat
Citronsyra
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumklorid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Öppnad förpackning ska användas inom 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C. Förvara ej i kylskåp.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska (Ph.Eur.) med löstagbar PE/PP-spraypump.
10 ml (70 doser) och 20 ml (140 doser).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12076

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.9.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 20.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.2.2022