

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză eliberată (fiecare acționare a pompei eliberează o doză măsurată) conține furoat de mometazonă monohidrat echivalent cu furoat de mometazonă 25 micrograme și clorhidrat de olopatadină echivalent cu olopatadină 600 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține clorură de benzalconiu 0,02 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie

Suspensie omogenă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mare)

Doza uzuală recomandată este de câte 2 pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi (dimineața și seara).

Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani

Ryaltris nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiența hepatică și renală

Nu există studii efectuate la pacienți cu afecțiuni renale sau hepatice, totuși, luând în considerare absorbția, metabolizarea și eliminarea substanțelor active, nu este de așteptat să fie necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare nazală.

Înainte administrării primei doze, pacienții sunt sfătuiți să agitate energic flaconul și să activeze pompa de 6 ori (până se obține un spray uniform). Dacă pompa nu a fost utilizată pentru 14 zile sau mai mult, înainte de următoarea utilizare, aceasta trebuie reactivată prin 2 pulverizări până se observă eliberarea unui spray uniform.

Flaconul trebuie agitat energic pentru minimum 10 secunde înainte de fiecare utilizare. După pulverizare, duza flaconului trebuie ștersă cu atenție cu o batistă sau material textil iar capacul trebuie pus la loc pentru a evita blocarea duzei. Flaconul trebuie aruncat după consumarea numărului stabilit de utilizări sau după 2 luni de la prima utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ryaltris nu trebuie utilizat în prezența unei infecții localizate netratate care afectează mucoasa nazală, cum este herpes simplex.

Din cauza efectului inhibitor al corticosteroizilor asupra vindecării leziunilor, pacienții cărora li s-au efectuat recent intervenții chirurgicale sau au traumatisme nazale nu trebuie să utilizeze un corticosteroid nazal decât după vindecarea acestora.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte nazale locale

La unii pacienți care au folosit antihistaminice cu aplicație intranasală au fost raportate cazuri de ulcerații nazale și perforații de sept nazal.

Au fost raportate cazuri de ulcerații nazale și perforații de sept nazal după aplicarea intranasală a corticosteroizilor.

Pacienții care utilizează Ryaltris timp de câteva luni sau mai mult trebuie examinați periodic pentru posibile modificări ale mucoasei nazale.

Ryaltris nu se recomandă în cazul perforației septului nazal (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de epistaxis la pacienți care au folosit antihistaminice și corticosteroizi cu administrare intranasală (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice cu mometazonă furoat administrată intranasal, au fost raportate cazuri de infecții cu *Candida albicans* localizate în nas și faringe. Atunci când apare o astfel de infecție, poate fi necesar tratament local adecvat și întreruperea tratamentului cu Ryaltris. Pacienții care utilizează Ryaltris timp de câteva luni sau mai mult trebuie să fie examinați periodic pentru semne ale infecției cu *Candida* sau alte semne de reacții adverse la nivelul mucoasei nazale.

Tulburări vizuale

În urma utilizării sistemice și topice (inclusiv intranasale) a corticosteroizilor pot fi raportate tulburări vizuale. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări

vizuale, pacientul trebuie să se adreseze unui medic oftalmolog pentru determinarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare precum corioretinita seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea de corticosteroizi cu administrare sistemică și topică.

Reacții de hipersensibilitate

În urma administrării intranazale de clorhidrat de mometazonă furoat și clorhidrat de olopatadină pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusive cazuri de wheezing. Tratamentul cu Ryaltris trebuie întrerupt dacă apar astfel de reacții (vezi pct. 4.8).

Imunosupresie

Pacienții care utilizează medicamente care inhibă sistemul imunitar, așa cum sunt corticosteroizii, sunt mai predispuși la infecții decât persoanele sănătoase. De exemplu, variacela și rujeola pot avea evoluții mai grave și chiar fatale la copii sau adulții predispuși care utilizează corticosteroizi. La copii sau adulții care nu au avut aceste boli sau care nu au fost imunizați corespunzător, trebuie avută grijă specială pentru a evita expunerea. Nu se cunoaște modul în care doza, calea sau durata de administrare a corticosteroizilor influențează riscul de a dezvolta o infecție.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție sau nu trebuie utilizați deloc, la pacienții cu infecție tuberculoasă activă sau latentă a aparatului respirator, cu infecție fungică sau bacteriană locală sau sistemică netratată, cu infecție virală sau parazitoză sistemică, sau cu herpes simplex cu localizare oculară, din cauza riscului de agravare a acestor afecțiuni.

Efectele sistemice ale tratamentului cu corticosteroizi

Efectele sistemice potențiale pot include sindrom Cushing, manifestări cushingoide, supresie adrenală, retard de creștere la copii și adolescenți, cataractă, glaucom și mult mai rar o serie de manifestări psihologice sau comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

Tratamentul cu steroizi intranazali cu doze mai mari decât cele recomandate sau cu dozele recomandate la pacienți debilitați poate determina efecte sistemice cum sunt hipercorticism și supresie medulosuprarenală. În cazul în care apar astfel de modificări, dozele de Ryaltris ar trebui să fie întrerupte lent, în conformitate cu procedurile acceptate pentru întreruperea tratamentului cu corticosteroizi pe cale orală. Utilizarea concomitentă a corticosteroizilor intranazali cu alți corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie ar putea crește riscul de semne sau simptome de hipercorticism și/sau suprimare a axei HPA.

În cazul în care există dovezi pentru utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate, acoperirea suplimentară cu corticosteroizi sistemici ar trebui să fie luată în considerare în timpul perioadelor de stres sau în caz de chirurgie electivă.

Înlocuirea unui corticosteroid sistemic cu un corticosteroid topic poate fi însoțită de semne de insuficiență suprarenală, iar unii pacienți pot prezenta simptome de sevraj (de exemplu, dureri articulare și/sau musculare, oboseală și depresie). Pacienții tratați anterior pentru perioade prelungite cu corticosteroizi sistemici și transferați la corticosteroizi topici trebuie monitorizați cu atenție pentru insuficiență suprarenală acută ca răspuns la stres. La pacienții care au astm sau alte afecțiuni clinice care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi pe termen lung, o scădere prea rapidă a corticosteroizilor sistemici poate provoca o exacerbare severă a simptomelor lor.

Somnolență

Ca și alte antihistaminice, olopatadina poate provoca somnolență la aceiași pacienți atunci când este absorbită sistemic.

Pacienții trebuie avertizați să nu se angajeze în ocupații periculoase care necesită vigilență mentală completă și coordonare motor, cum sunt operarea mașinilor sau conducerea unui autovehicul, după administrarea Ryaltris. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Ryaltris cu alcool sau alte

inhibitoare ale sistemului nervos central (SNC), deoarece pot apărea reduceri suplimentare ale vigilenței și afectarea suplimentară a performanței SNC.

În urma administrării de Ryaltris în studiile clinice a fost raportată somnolența (vezi pct. 4.8).

Efectele antihistaminice

Utilizarea concomitentă a olopatadinei (de exemplu, picături pentru ochi) sau a altor medicamente antihistaminice administrate prin intermediul căilor nazale, oculare sau orale poate crește riscul de reacții adverse antihistaminice.

Copii și adolescenți

Se recomandă ca înălțimea copiilor care primesc tratament prelungit cu corticosteroizi nazali să fie monitorizată în mod regulat. Dacă creșterea este încetinită, terapia trebuie revizuită cu scopul de a reduce doza de corticosteroid nazal, dacă este posibil, la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al simptomelor. În plus, trebuie luată în considerare trimiterea pacientului la un pediatru.

Excipienți

Fiecare doză de Ryaltris conține clorură de benzalconiu 0,02 mg. Clorura de benzalconiu poate cauza iritație sau inflamație nazală, în special după utilizarea pe termen lung.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Ryaltris.

Orice interacțiuni medicamentoase ale combinației de olopatadină și furoat de mometazonă sunt de așteptat să reflecte cele ale componentelor luate individual, deoarece nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică între olopatadină și furoat de mometazonă atunci când sunt administrate în combinație.

Olopatadină:

Nu se așteaptă interacțiuni între olopatadină și alte medicamente (vezi pct. 5.2).

Furoat de mometazonă:

Se preconizează că tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, crește riscul de reacții secundare sistemice. Combinația trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice corticosteroidiene, caz în care pacienții ar trebui să fie monitorizați pentru reacții adverse sistemice corticosteroidiene.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Furoat de mometazonă:

Nu sunt disponibile sau sunt disponibile date limitate referitoare la utilizarea furoatului de mometazonă la femeile gravide. Studiile la animal au arătat toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Olopatadină:

Nu sunt disponibile sau sunt disponibile date limitate referitoare la utilizarea olopatadinei la femeile gravide. Studiile la animal au arătat toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Ryaltris nu trebuie utilizat pe parcursul sarcinii decât dacă beneficiul demonstrat la mamă depășește riscul prezentat la mamă, făt sau nou-născut. Copiii născuți din mame care au utilizat corticosteroizi pe parcursul sarcinii trebuie monitorizați cu atenție pentru hipoadrenalism.

Alăptarea

Furoat de mometazonă:

Nu se cunoaște dacă furoatul de mometazonă se elimină în lapte.

Olopatadină:

Datele disponibile din studiile realizate la animal au evidențiat excreția olopatadinei în laptele matern după administrare orală (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie să se ia o decizie referitoare la întreruperea alăptării sau la întreruperea/oprirea tratamentului cu Ryaltris ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de cel al tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Sunt disponibile date limitate referitoare la fertilitate.

Nu sunt date clinice referitoare la efectul furoatului de mometazonă asupra fertilității. Studiile efectuate la animal au arătat toxicitate asupra reproducerii, fără efecte asupra fertilității.

Nu s-au realizat studii pentru a evalua efectul administrării topice oftalmice a olopatadinei asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cazuri izolate de amețeală, letargie, oboseală sau somnolență pot să apară în timpul tratamentului cu Ryaltris. În aceste cazuri, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată. Alcoolul poate crește acest efect.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Ryaltris a fost disgeuzia (un gust neplăcut asociat cu o anumită substanță), epistaxis și discomfort nazal.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În studiile clinice și din analiza datelor după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse, clasificate conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Aparate, organe și sisteme				
Infecții și infestări			Vaginoză bacteriană	Faringită* Infecții ale tractului respirator superior*
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice, angioedem, bronhospasm și dispnee*
Tulburări psihiatrice			Anxietate Depresie Insomnie	

Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (gust neplăcut)	Amețeli Cefalee Somnolență	Letargie Migrenă	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată Xeroftalmie Disconfort ocular	Cataractă* Glaucom* Creșterea presiunii intraoculare*
Tulburări acustice și vestibulare			Durere auriculară	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis Disconfort nazal	Uscăciune nazală	Inflamație nazală Tulburări ale mucoasei nazale Durere orofaringiană Strănut Iritație a gâtului	Perforație a septului nazal*
Tulburări gastrointestinale		Xerostomie* Durere abdominală Greață	Constipație Limbă dureroasă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Lacerație	

* Raportate după utilizarea corticosteroizilor

Pot apărea reacții adverse sistemice ale unor corticoizi cu administrare nazală, în special în cazul administrării în doze mari pentru perioade lungi de timp (vezi pct. 4.4).

Întârzierea creșterii a fost raportată la copii și adolescenți tratați cu corticosteroizi nazali. Întârzierea creșterii poate fi posibilă și la adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt așteptate reacții de supradozaj la administrarea pe cale nazală.

Nu sunt disponibile date referitor la supradozajul prin ingestie accidentală sau deliberată la om. Inhalarea sau administrarea orală a dozelor crescute de corticosteroizi poate determina supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Nu se cunoaște antidot specific pentru componentele Ryaltris. În cazul supradozajului, este necesară monitorizarea pacientului și implementarea măsurilor de suport.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestionante și alte medicamente nazale de uz topic, corticosteroizi/mometazonă, combinații, codul ATC: R01AD59

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Ryaltris conține clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă, substanțe care au mod de acțiune diferit și generează efecte sinergice în ceea ce privește ameliorarea simptomelor rinitei alergice.

Olopatadina este o substanță cu efect antialergic/antihistaminic selectiv puternic care își exercită efectele prin multiple mecanisme distincte de acțiune. Antagonizează histamina (mediatorul principal al răspunsului alergic la om).

Furoatul de mometazonă este un glucocorticoid cu acțiune topică, cu proprietăți antiinflamatoare locale. Este probabil ca, în cea mai mare parte, mecanismul responsabil pentru efectele antialergice și antiinflamatoare ale furoatului de mometazonă să rezide în capacitatea acestuia de a inhiba eliberarea mediatorilor reacțiilor alergice.

Furoatul de mometazonă inhibă semnificativ eliberarea leucotrienelor din leucocite pentru pacienții cu alergii. În culturile celulare furoatul de mometazonă a demonstrat potență mare în inhibarea sintezei și eliberarea IL-1, IL-5, IL-6 și TNF α ; este de asemenea un inhibitor potent al producerii de leukotriene. Suplimentar este un inhibitor extrem de potent al citokinelor Th2, IL-4; și IL-5 din celulele umane T-CD4+.

Eficacitatea și siguranța clinică

În 2 studii clinice (GSP 301-301 și GSP 301-304) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mult cu rinită alergică, Ryaltris administrat în două spray-uri în fiecare nară de două ori pe zi a îmbunătățit simptome nazale (care cuprind rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală) în comparație cu placebo, clorhidrat de olopatadină singur și furoat de mometazonă singur. Rezultatele celor două studii clinice sunt rezumate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 1: Modificarea medie față de valoarea inițială în scorurile Simptomelor Nazale Totale Reflexive de peste 2 săptămâni* la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu rinită alergică sezonieră în studiul GSP 301-301 (set complet de analiză)

		Valoarea inițială	Modificarea față de valoarea inițială	Efectul tratamentului cu Ryaltris Diferența		
				Mediana LS	95% Î	Valoarea p [†]
Tratament (2 pufuri/nară de două ori pe zi)	N	Mediana	Mediana LS	Mediana LS	95% Î	Valoarea p [†]

Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadină HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometazonă furoat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Tabelul 2: Modificarea medie față de valoarea inițială în scorurile Simptomelor Nazale Totale Reflexive de peste 2 săptămâni* la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu rinită alergică sezonieră în studiul GSP 301-304 (set complet de analiză)

	N	Valoarea inițială	Modificarea față de valoarea inițială	Efectul tratamentului cu Ryaltris Diferența		
		Mediana	Mediana LS	Mediana LS	95% Î	Valoarea p [†]
Tratament (2 pufuri/nară de două ori pe zi)						
Ryaltris	291	10,09	3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	2,44	1,09	(1,49, 0,69)	<0,001
Olopatadină HCl	290	10,16	3,08	0,44	(0,84, 0,05)	0,028
Mometazonă furoat	293	10,20	3,05	0,47	(0,86, 0,08)	0,019

* Media AM și PM rTNSS pentru fiecare zi (scor maxim = 12) și media pe perioada de tratament de 2 săptămâni.

† Valorile p sunt nominale

Î= interval de încredere; LS= cel mai mic pătrat;

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intranasală repetată de 2 pufuri de Ryaltris în fiecare nară (2400 micrograme de olopatadină și 100 micrograme de furoat de mometazonă) de două ori pe zi la pacienții cu rinită alergică sezonieră, expunerea plasmatică maximă (C_{max}) medie (\pm deviație standard) a fost de $19,80 \pm 7,01$ ng/ml pentru olopatadină și $9,92 \pm 3,74$ pg/ml pentru furoat de mometazonă, iar expunerea medie la regimul de dozare (AUC_{tau}) a fost de $88,77 \pm 23,87$ ng*hr/ml pentru olopatadină și $58,40 \pm 27,00$ pg*hr/ml pentru furoat de mometazonă. Timpul mediu de expunere maximă dintr-o singură doză a fost de 1 oră atât pentru olopatadină, cât și pentru furoat de mometazonă.

Nu a existat nicio dovadă a interacțiunilor farmacocinetice între furoat de mometazonă și clorhidrat de olopatadină.

Distribuție

Legarea de proteine a olopatadinei a fost raportată ca moderată la aproximativ 55% în serul uman și independentă de concentrația medicamentului în intervalul 0,1 - 1000 ng/ml. Olopatadina se leagă predominant de albumina din ser uman.

Legarea de proteine *in vitro* pentru furoatul de mometazonă a fost raportată a fi de 98% până la 99% în intervalul de concentrație de 5 până la 500 ng/ml.

Metabolizare

Cantitatea redusă de furoat de mometazonă care poate fi înghițită și absorbită este metabolizată extensiv la nivelul primului pasaj hepatic.

Olopatadina nu este metabolizată extensiv. Doi metaboliți, mono-desmetilul și N-oxidul, au fost detectați la concentrații scăzute în urină.

Studiile *in vitro* au arătat că olopatadina nu a inhibat reacțiile metabolice care implică izoenzimele 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ai citocromului p-450. Aceste rezultate indică faptul că este puțin probabil ca olopatadina să conducă la interacțiuni metabolice cu alte substanțe active administrate concomitent.

Eliminare

Furoatul de mometazonă absorbit este metabolizat extensiv iar metaboliții sunt excretați în urină și bilă. După administrarea nazală, timpul de înjumătățire în plasmă al furoatului de mometazonă a fost de aproximativ 18 până la 20 ore, la voluntari sănătoși.

În studiile farmacocinetice orale, timpul de înjumătățire în plasmă al olopatadinei a fost de aproximativ opt până la 12 ore, iar eliminarea a fost în principal prin excreție renală. Aproximativ 60-70% din doză a fost recuperată în urină ca substanță activă.

După administrarea nazală, timpul de înjumătățire în plasmă al olopatadinei a fost de aproximativ șase până la șapte ore, la voluntari sănătoși.

Insuficiență hepatică

Olopatadină:

Nu se așteaptă niciun efect relevant clinic al afectării hepatice asupra farmacocineticii olopatadinei, deoarece este excretată predominant nemodificată prin urină (a se vedea pct. 4.2).

Furoat de mometazonă:

Un studiu efectuat cu mometazonă furoat inhalat la adulții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă a arătat că concentrațiile plasmatiche maxime ale furoatului de mometazonă par să crească cu severitatea afectării hepatice, cu toate acestea, numărul de niveluri detectabile a fost mic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Olopatadină:

Deoarece olopatadina este excretată în principal în urină ca substanță activă neschimbată, afectarea funcției renale modifică farmacocinetica olopatadinei cu $ASC_{0-\infty}$ plasmatică de 8 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (media clearance-ul creatininei de 13,0 ml / minut) în comparație cu adulții sănătoși. După o doză orală de 10 mg la pacienții hemodializați (fără ieșire urinară), concentrațiile plasmatiche de olopatadină au fost semnificativ mai scăzute în ziua hemodializei decât în ziua non-hemodializei, sugerând că olopatadina poate fi îndepărtată prin hemodializă.

Furoat de mometazonă:

Datorită contribuției foarte scăzute a căii urinare la eliminarea totală a mometazonului furoat de către organism, efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii mometazonului furoat nu au fost investigate (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Studiile care au comparat farmacocinetica dozelor orale de 10 mg de olopatadină la tineri (vârsta medie de 21 ani) și vârstnici (vârsta medie de 74 ani) nu au arătat diferențe semnificative în concentrațiile plasmatiche (ASC), legarea proteinelor sau excreția urinară a medicamentului părinte nemodificat și a metaboliților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Olopatadină:

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța, farmacologia, toxicitatea la doze repetate, genotoxicitatea, potențialul cancerigen și toxicitatea pentru reproducere.

Studiile la animal au arătat o creștere redusă a puilor alăptați de baraje care primesc doze sistemice de olopatadină mult peste nivelul maxim recomandat pentru utilizarea intranasală umană. După administrarea orală, olopatadina a fost detectată în laptele șobolanilor care alăptează.

Furoat de mometazonă:

Nu au fost demonstrate efecte toxice specifice expunerii la furoatul de mometazonă. Toate efectele observate sunt caracteristice acestei clase de medicamente și sunt determinate de amplificarea efectelor farmacologice ale glucocorticoizilor.

Studiile preclinice au demonstrat că furoatul de mometazonă este lipsit de activitate androgenică, antiandrogenică, estrogenică sau antiestrogenică dar, ca și alți glucocorticoizi, își exercită o oarecare activitate antiuterotrofică și întârzie deschiderea vaginului, efecte demonstrate la modele experimentale de animale, în cazul administrării pe cale orală a unor doze mari de 56 mg/kg și zi și 280 mg/kg și zi.

Similar altor glucocorticoizi, furoatul de mometazonă a prezentat *in vitro* potențial clastogen la concentrații mari. Totuși, nu sunt de așteptat să apară efecte mutagene în cazul utilizării dozelor terapeutice.

În studii referitoare la efectele asupra funcției de reproducere, în cazul administrării subcutanate a 15 micrograme furoat de mometazonă/kg, au apărut prelungirea perioadei de gestație și travaliu prelungit și dificil cu scăderea ratei de supraviețuire a puilor, a greutatei și a creșterii în greutate. Fertilitatea nu a fost afectată.

Similar altor glucocorticoizi, furoatul de mometazonă este teratogen la rozătoare și iepure. Efectele observate au fost hernia ombilicală la șobolan, palatoschizis la șoarece și agenezie a veziculei biliare, hernie ombilicală și flectarea labelor anterioare la iepure. Au existat, de asemenea, scădere a creșterii în greutate a femelelor, efecte asupra creșterii fetale (greutate fetală mai mică și/sau întârziere a osificării) la șobolan, iepure și șoarece, și scădere a ratei de supraviețuire a puilor la șoarece.

Potențialul carcinogen al furoatului de mometazonă inhalat (aerosol cu mediu de propulsare CFC și surfactant) în concentrații de 0,25-2 micrograme/l a fost investigat în cadrul unor studii desfășurate pe durata a 24 luni la șoarece și șobolan. Au fost observate efectele specifice administrării de glucocorticoizi, inclusiv câteva tipuri de leziuni non-neoplazice. Nu a fost determinată o relație doză-răspuns semnificativă statistic pentru niciun tip de tumoră.

Ryaltris spray nazal

Un studiu de toxicitate cu doză intranasală repetată de Ryaltris la șobolan pentru o perioadă de până la 13 săptămâni nu a evidențiat niciun efect advers nou în comparație cu componentele individuale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E 460)
Fosfat sodic dibazic heptahidrat (E 339)
Carmeloză sodică (E 466)
Clorură de sodiu
Clorură de benzalconiu
Edetat disodic
Polisorbat 80 (E 433)
Acid clorhidric (E 507)
Hidroxid de sodiu (E 524)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Valabilitate în uz (după prima deschidere a flaconului): 2 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de culoare albă din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu pompă spray dozatoare manuală, din polipropilenă. Dozatorul este prevăzut cu capac de protecție din PEÎD, de culoare mov.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon de 20 ml conținând 56 doze,
1 flacon de 20 ml conținând 120 doze,
1 flacon de 30 ml conținând 240 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

13944/2021/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023