

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ryaltris, 25 mikrogramów/dawkę + 600 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

Mometasoni furoas + Olopatadinum

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca dozownik) zawiera mometazonu furoinian jednowodny w ilości odpowiadającej 25 mikrogramom mometazonu furoinianu oraz olopatadyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 600 mikrogramom olopatadyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 20 mikrogramów benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, zawiesina.

Biała, jednorodna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ryaltris wskazany jest u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)

Zwykle zaleca się stosowanie dwóch dawek do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu leczniczego Ryaltris nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Niewydolność nerek i wątroby

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby. Jednak, na podstawie danych dotyczących wchłaniania, metabolizmu i eliminacji substancji czynnych, nie należy się spodziewać, aby dostosowanie dawki było konieczne w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ryaltris stosuje się tylko donosowo.

Przed podaniem pierwszej dawki, należy dokładnie wstrząsnąć pojemnikiem i nacisnąć pompkę 6 razy (aż do uzyskania jednolitego rozpylenia). Jeśli pompka nie była używana przez 14 dni lub dłużej, to przed kolejnym użyciem, należy najpierw sprawdzić działanie pompki, naciskając ją 2 razy, aż do uzyskania jednolitego rozpylenia.

Przed każdym użyciem należy dokładnie wstrząsnąć pojemnik przez co najmniej 10 sekund. Po użyciu aerozolu, końcówkę dozownika należy dokładnie wytrzeć chusteczką i nałożyć nasadkę ochronną, aby zapobiec zatkaniu się końcówki dozownika. Butelkę należy wyrzucić po określonej liczbie dawek lub po 2 miesiącach od pierwszego użycia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Ryaltris nie należy stosować w przypadku nieleczzonego, miejscowego zakażenia błony śluzowej nosa, takiego jak opryszczka pospolita.

Nie należy stosować kortykosteroidów donosowo u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabiegi chirurgiczne nosa lub urazy nosa, do czasu zagojenia się ran, ze względu na hamujące działanie kortykosteroidów na proces gojenia ran.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie miejscowe dotyczące nosa

Przypadki owrzodzeń nosa oraz perforacji przegrody nosowej zgłaszano u pacjentów po zastosowaniu donosowo leków przeciwhistaminowych.

Przypadki perforacji przegrody nosowej zgłaszano po zastosowaniu donosowym kortykosteroidów. Pacjentów stosujących produkt leczniczy Ryaltris przez kilka miesięcy lub dłużej należy okresowo badać w celu wykrycia ewentualnych zmian w błonie śluzowej nosa.

Produktu leczniczego Ryaltris nie zaleca się stosować u pacjentów z perforacją przegrody nosowej (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki krwawienia z nosa u pacjentów po donosowym zastosowaniu leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych po donosowym podawaniu mometazonu furoinianu wystąpiły miejscowe zakażenia nosa i gardła wywołane przez *Candida albicans*. Gdy taka infekcja wystąpi, może być konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Ryaltris oraz zastosowanie odpowiedniej terapii miejscowej. Pacjenci stosujący produkt leczniczy Ryaltris przez kilka miesięcy lub dłużej powinni być okresowo badani w celu wykrycia objawów zakażenia *Candida* lub innych działań niepożądanych dotyczących błony śluzowej nosa.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego (w tym donosowego) stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR), którą zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Reakcje nadwrażliwości

Po donosowym podaniu mometazonu furoinianu jednowodnego i olopatadyny chlorowodoru mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym świszczący oddech. W przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ryaltris (patrz punkt 4.8).

Immunosupresja

Osoby, które stosują leki immunosupresyjne, takie jak kortykosteroidy, są bardziej podatne na zakażenia niż osoby zdrowe. Na przykład ospa wietrzna i odra mogą mieć poważniejszy lub nawet śmiertelny przebieg u podatnych dzieci lub dorosłych stosujących kortykosteroidy. U dzieci lub dorosłych, którzy nie przeszli tych chorób lub nie zostali odpowiednio zaszczepieni, należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć narażenia. Nie wiadomo, w jaki sposób dawka, droga i czas podawania kortykosteroidów wpływają na ryzyko rozwoju rozsianego zakażenia.

Należy zachować ostrożność stosując kortykosteroidy, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnymi lub spoczynkowymi gruźliczymi zakażeniami dróg oddechowych, nieleczonymi miejscowymi lub ogólnoustrojowymi zakażeniami grzybiczymi lub bakteryjnymi, ogólnoustrojowymi zakażeniami wirusowymi lub pasożytniczymi, lub opryszczką oczną ze względu na możliwość nasilenia tych zakażeń.

Działanie ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Możliwe działania ogólnoustrojowe mogą obejmować zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).

Jeśli kortykosteroidy donosowe stosuje się w dawkach większych niż zalecane lub u pacjentów podatnych w dawkach zalecanych, mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania, takie jak hiperkortycyzm lub zahamowanie kory nadnerczy. Jeśli takie zmiany wystąpią, to stosowanie produktu leczniczego Ryaltris należy powoli przerwać, zgodnie z zaakceptowanymi procedurami odstawiania terapii kortykosteroidami. Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów donosowo z innymi kortykosteroidami wziewnymi może zwiększać ryzyko objawów przedmiotowych lub podmiotowych hiperkortycyzmu i (lub) zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Jeśli stosowane są dawki większe niż zalecane, należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnym w okresie stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zmiana stosowania kortykosteroidu z tych o działaniu ogólnym na kortykosteroid o działaniu miejscowym może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia (np. ból stawów i (lub) ból mięśni, zmęczenie i depresja). Pacjentów, u których stosowano wcześniej kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym przez dłuższy czas i leczenie zmieniono na kortykosteroid o działaniu miejscowym należy ściśle monitorować w celu wykrycia ostrej niewydolności kory nadnerczy i odpowiedzi na stres. U pacjentów, u których występuje astma lub inne kliniczne choroby wymagające długotrwałego stosowania kortykosteroidów, zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym może spowodować ciężkie nasilenie objawów choroby.

Senność

Podobnie jak inne leki przeciwhistaminowe, olopatadyna może u niektórych pacjentów spowodować senność po ogólnoustrojowym wchłonięciu.

Należy poinformować pacjentów, aby po zastosowaniu produktu leczniczego Ryaltris nie wykonywali niebezpiecznych czynności wymagających pełnej uwagi i koordynacji ruchowej, takich jak obsługa maszyn lub prowadzenie pojazdów mechanicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ryaltris z alkoholem lub innymi produktami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), ponieważ może wystąpić dodatkowe obniżenie czujności i dodatkowe zmniejszenie czynności OUN.

W badaniach klinicznych zgłaszano senność po podaniu produktu leczniczego Ryaltris (patrz punkt 4.8).

Działanie przeciwhistaminowe

Jednoczesne stosowanie olopatadyny (np. kropli do oczu) lub innych leków przeciwhistaminowych podawanych donosowo, do oczu lub doustnie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych.

Dzieci i młodzież

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci długotrwale leczonych donosowymi kortykosteroidami. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować leczenie w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidu donosowego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

Substancje pomocnicze:

Każda dawka produktu leczniczego Ryaltris zawiera 0,02 mg benzalkoniowego chlorku. Benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie lub obrzęk wewnątrz nosa, zwłaszcza jeżeli jest stosowany przez długi czas.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Ryaltris. Należy spodziewać się, że jakiegokolwiek interakcje wynikające z połączenia olopatadyny i mometazonu furoinianem, będą odzwierciedlałyby interakcje składników przyjmowanych oddzielnie, ponieważ nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych podczas skojarzonego podawania olopatadyny i mometazonu furoinianu.

Olopatadyna:

Nie należy spodziewać się interakcji między olopatadyną a innymi lekami (patrz punkt 5.2).

Mometazonu furoinian:

Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia produktów leczniczych, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, w takim przypadku pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Mometazonu furoinian:

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mometazonu furoinianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Olopatadyna:

Brak lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania olopatadyny donosowo u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość po podaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Ryaltris nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla matki, płodu lub noworodka. Jeśli kobiety stosowały kortykosteroidy w czasie ciąży, to noworodki należy uważnie monitorować pod kątem niedoczynności kory nadnerczy.

Karmienie piersią

Mometazonu furoinian:

Nie wiadomo, czy mometazonu furoinian przenika do mleka ludzkiego.

Olopatadyna:

Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że u zwierząt olopatadyna po podaniu doustnym przenika do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Ryaltris, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące płodności są ograniczone.

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu mometazonu furoinianu na płodność. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie, ale nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych klinicznych dotyczących wpływu olopatadyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W pojedynczych przypadkach mogą pojawić się zawroty głowy, ospałość, złe samopoczucie i senność po zastosowaniu produktu leczniczego Ryaltris. W takich przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona. Alkohol może wzmocnić ten efekt.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Ryaltris były zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak charakterystyczny dla substancji), krwawienie z nosa i uczucie dyskomfortu w nosie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również po wprowadzeniu do obrotu, wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Bakteryjne zapalenie pochwy	Zapalenie gardła* Zakażenie górnych dróg oddechowych*
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i duszność*
Zaburzenia psychiczne			Lęk Depresja Bezsenność	

Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia odczuwania smaku (odczuwanie nieprzyjemnego smaku)	Zawroty głowy Ból głowy Senność	Ospałość Migrena	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie Zespół suchego oka Dyskomfort oka	Zaćma* Jaskra* Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe*
Zaburzenia ucha i błędnika			Ból ucha	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa Dyskomfort w nosie	Suchość błony śluzowej nosa	Zapalenie nosa Zaburzenia błony śluzowej nosa Ból jamy ustnej i gardła Kichanie Podrażnienie gardła	Perforacja przegrody nosowej*
Zaburzenia żołądka i jelit		Suchość w ustach Ból brzucha Nudności	Zaparcia Ból gardła	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe samopoczucie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Otarcia	

* zgłaszane po zastosowaniu kortykosteroidów.

Po zastosowaniu niektórych kortykosteroidów donosowo mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, szczególnie, gdy są podawane w dużych dawkach przez dłuższy okres czasu (patrz punkt 4.4).

U dzieci otrzymujących kortykosteroidy donosowo zgłaszano opóźnienie wzrostu. Opóźnienie wzrostu może wystąpić również u młodzieży (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku donosowej drogi podania nie przewiduje się przedawkowania.

Brak danych dotyczących przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub zamierzonego połknięcia.

Podanie wziewne lub doustne zbyt dużych dawek kortykosteroidów może spowodować zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum dla substancji czynnych produktu leczniczego Ryaltris.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie monitorowanie i leczenie wspomagające pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające przekrwienie i inne produkty do stosowania miejscowego do nosa, kortykosteroidy/mometazon, połączenia, kod ATC: R01AD59

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Ryaltris zawiera olopatadyny chlorowodorek i mometazonu furoinian, które mają różne sposoby działania i wykazują synergistyczne działanie w zakresie łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Olopatadyna jest silnym, wybiórczym lekiem przeciwalergicznym/przeciwhistaminowym, który wywiera swoje działanie poprzez wiele różnych mechanizmów działania. Działa antagonistycznie w stosunku do histaminy (głównego mediatora odpowiedzi alergicznej u ludzi).

Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne jest zdolność mometazonu furoinianu do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Mometazonu furoinian znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał dużą skuteczność w hamowaniu syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów. Ponadto, jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4 i IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 2 badaniach klinicznych (GSP 301-301 i GSP 301-304) z udziałem osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, zastosowanie dwóch rozpyleń produktu leczniczego Ryaltris do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę znacząco zmniejszyło objawy ze strony nosa (w tym wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo, samym olopatadyny chlorowodorkiem oraz samym mometazonu furoinianem. Początek działania zaobserwowano w ciągu 15 minut, który określono jako pierwszy punkt czasowy po rozpoczęciu leczenia, w którym Ryaltris wykazał statystycznie i klinicznie istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych według skali oceniającej natychmiastowe, całkowite objawy nosowe (ang. Instantaneous Total Nasal Symptom Score) (obejmujące wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie i swędzenie nosa) w porównaniu z placebo. Wyniki dwóch badań klinicznych podsumowano w Tabeli 1 i Tabeli 2 poniżej.

Tabela 1: Średnia zmiana od punktu początkowego wg skali odzwierciedlającej wszystkie objawy nosowe (ang. TNSS, Total Nasal Symptom Scores) w ciągu 2 tygodni* u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w badaniu GSP 301-301 (pełny zestaw analiz)

		Dane wyjściowe	Zmiana w stosunku do danych wyjściowych	Zmiana wynikająca z zastosowania leczenia produktem leczniczym Ryaltris		
Leczenie (2 rozpylenia/donosowo dwa razy na dobę)	N	Średnia	LS średnia	LS średnia	95% CI	Wartość p [†]
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadyny chlorowodorek	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometasonu furoinian	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Tabela 2: Średnia zmiana od punktu początkowego wg skali odzwierciedlającej wszystkie objawy nosowe (ang. TNSS, Total Nasal Symptom Scores) w ciągu 2 tygodni* u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w badaniu GSP 301-304 (pełny zestaw analiz)

		Dane wyjściowe	Zmiana w stosunku do danych wyjściowych	Zmiana wynikająca z zastosowania leczenia produktem leczniczym Ryaltris		
Leczenie (2 rozpylenia/donosowo dwa razy na dobę)	N	Średnia	LS średnia	LS średnia	95% CI	Wartość p [†]
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	<0,001
Olopatadyny chlorowodorek	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84, -0,05)	0,028
Mometasonu furoinian	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86, -0,08)	0,019

* Średnia rTNSS rano i po południu w każdym dniu (maksymalny wynik = 12) i uśredniona z 2-tygodniowego okresu leczenia.

† Wartości P są nominalne

CI = przedział ufności; LS = najmniejszy kwadrat;

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym donosowym podaniu 2 rozpyleń produktu leczniczego Ryaltris (2400 mikrogramów olopatadyny i 100 mikrogramów mometazonu furoinianu) do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę u pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, średnia ($\pm$ odchylenie standardowe) maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiła $19,80 \pm 7,01$ ng/ml dla olopatadyny i $9,92 \pm 3,74$ pg/ml dla mometazonu furoinianu, a średnie pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w zależności od odstępu między dawkami (AUC_{tau}) wynosiło $88,77 \pm 23,87$ ng*hr/ml dla olopatadyny i $58,40 \pm 27,00$ pg*h/ml dla mometazonu furoinianu. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnej ekspozycji po podaniu pojedynczej dawki wynosiła 1 godzinę zarówno dla olopatadyny, jak i mometazonu furoinianu.

Brak dowodów na interakcje farmakokinetyczne między mometazonu furoinianem a olopatadyny chlorowodorkiem.

Dystrybucja

Olopatadyna wiąże się umiarkowanie z białkami surowicy ludzkiej na poziomie około 55% i niezależnie od stężenia leku w zakresie od 0,1 do 1000 ng/ml. Olopatadyna wiąże się głównie z albuminami surowicy ludzkiej.

In vitro mometazonu furoinian wiąże się z białkami na poziomie 98% do 99% w zakresie stężeń od 5 do 500 ng/ml.

Metabolizm

Niewielka ilość mometazonu furoinianu, która może zostać połknięta i wchłonięta, podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Olopatadyna nie jest intensywnie metabolizowana. Dwa metabolity, mono-demetyl i N-tlenek, wykryto w małych stężeniach w moczu. Badania *in vitro* wykazały, że olopatadyna nie hamuje reakcji metabolicznych z udziałem izoenzymów 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P-450. Wyniki te wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby olopatadyna powodowała interakcje metaboliczne z innymi jednocześnie podawanymi substancjami czynnymi.

Eliminacja

Wchłonięty mometazonu furoinian jest intensywnie metabolizowany, a metabolity są wydalane w moczu i z żółcią. Po podaniu donosowym okres półtrwania mometazonu furoinianu w osoczu u zdrowych ochotników wynosił około 18 do 20 godzin.

Z badań farmakokinetyki wynika, że okres półtrwania olopatadyny w osoczu po podaniu doustnym wynosił około 8 do 12 godzin, a wydalana była głównie przez nerki. Około 60-70% dawki jest wydalana w moczu w postaci substancji czynnej. Po podaniu donosowym okres półtrwania olopatadyny w osoczu u zdrowych ochotników wynosił około sześciu do siedmiu godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Olopatadyna:

Nie należy spodziewać się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały klinicznie istotnie na farmakokinetykę olopatadyny, ponieważ jest ona wydalana głównie w postaci niezmienionej w moczu (patrz punkt 4.2).

Mometazonu furoinian:

W badaniu z udziałem dorosłych z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, wykazano że po podaniu mometazonu furoinianu w postaci wziewnej, maksymalne stężenie mometazonu furoinianu w osoczu wydaje się zwiększać wraz z nasileniem ciężkości zaburzeń czynności wątroby, jednak liczba wykrywalnych stężeń była niewielka (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Olopatadyna:

W związku z tym, że olopatadyna jest wydalana w moczu głównie w postaci niezmienionej substancji czynnej, zaburzenia czynności nerek wpływają na farmakokinetykę olopatadyny, AUC_{0-∞} w osoczu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (średni klirens kreatyniny 13,0 ml/min) jest 8-krotnie większe w porównaniu do zdrowych osób dorosłych. Po doustnym podaniu dawki 10 mg pacjentom poddawanych hemodializie (bez wydalania moczu), stężenia olopatadyny w osoczu były znacznie niższe w dniu hemodializy niż w dniu bez hemodializy, co wskazuje, że olopatadyna może być usuwana za pomocą hemodializy.

Mometazonu furoinian:

Ze względu na bardzo mały udział dróg moczowych w całkowitej eliminacji mometazonu furoinianu z organizmu nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mometazonu furoinianu (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Badania porównujące farmakokinetykę olopatadyny u osób młodych (średni wiek 21 lat) i osób w podeszłym wieku (średni wiek 74 lata) po podaniu dawek doustnych 10 mg, nie wykazały istotnych różnic w stężeniu w osoczu (AUC), wiązaniu z białkami lub wydalaniu w moczu niezmienionego leku macierzystego i metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Olopatadyna:

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszony wzrost potomstwa, które było karmione przez matki otrzymujące olopatadynę ogólnoustrojowo w dawkach znacznie większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w postaci donosowej. Olopatadynę wykryto w mleku karmiących szczurów po podaniu doustnym.

Mometazonu furoinian:

Nie wykazano żadnego specyficznego toksykologicznego wpływu po narażeniu na mometazonu furoinian. Wszystkie obserwowane działania są typowe dla tej grupy farmakoterapeutycznej i są związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym glikokortykoidów.

Z badań przedklinicznych wynika, że mometazonu furoinian nie wykazuje działania androgennego, przeciwandrogennego, estrogennego ani przeciwestrogennego, ale podobnie jak inne glikokortykosteroidy wykazuje pewne negatywne działanie na wzrost macicy i opóźnia otwarcie pochwy w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych po zastosowaniu dużych dawek doustnych 56 mg/kg mc. na dobę i 280 mg/kg mc. na dobę.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, mometazonu furoinian w wysokich stężeniach wykazywał działanie klastogenne w badaniach *in vitro*. Jednak nie należy spodziewać się działania mutagennego po zastosowaniu odpowiednich dawek terapeutycznych.

W badaniach dotyczących funkcji rozrodczych, po podaniu mometazonu furoinianu podskórnie w dawce 15 mikrogramów/kg mc., obserwowano wydłużenie okresu ciąży oraz długotrwałe i trudne poród ze zmniejszoną przeżywalnością potomstwa i zmniejszoną masą ciała lub zmniejszonym przyrostem masy ciała. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, mometazonu furoinian powoduje wady wrodzone u gryzoni i królików. Zaobserwowano przepuklinę pępkową u szczurów, rozszczep podniebienia u myszy i agenezję pęcherzyka żółciowego, przepuklinę pępkową i zgięte przednie łapy u królików. Zaobserwowano również zmniejszenie przyrostu masy ciała matki, wpływ na wzrost płodu (mniejsza masa ciała płodu i (lub) opóźnione kostnienie) u szczurów, królików i myszy oraz zmniejszenie przeżywalności potomstwa u myszy.

Potencjalne działanie rakotwórcze mometazonu furoinianu po podaniu wziewnym (aerozol z propelentem CFC i produktem powierzchniowo czynnym) w stężeniach od 0,25 do 2,0 mikrogramów/l oceniano w 24-miesięcznych badaniach na myszach i szczurach. Zaobserwowano działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów, w tym kilka zmian nienowotworowych. Nie wykazano statystycznie istotnej zależności od dawki dla żadnego z tych rodzajów nowotworów.

Ryaltris, aerozol do nosa

Badanie toksyczności po wielokrotnym donosowym podaniu dawek produktu leczniczego Ryaltris na szczurach, trwające do 13 tygodni, nie ujawniło żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z poszczególnymi składnikami.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że mometazonu furoinian może stwarzać ryzyko dla środowiska wodnego (patrz także punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa
Disodu wodorofosforan siedmiowodny
Karmeloza sodowa
Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Glicerol
Disodu edetynian
Polisorbat 80
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aerozol do nosa to biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości, wyposażona w polipropylenowy dozownik z pompką do ręcznego odmierzenia dawki. Dozownik jest wyposażony w fioletową nasadkę z polietylenu o wysokiej gęstości.

Dostępne wielkości opakowań:

Butelka o pojemności 20 ml zawierająca 56 dawek
Butelka o pojemności 20 ml zawierająca 120 dawek
Butelka o pojemności 30 ml zawierająca 240 dawek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26473

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.05.2025