

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ryaltris

25/600 mikrogramov/dávka nosový suspenzný sprej

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dodaná dávka (dávka, ktorá vyjde z náustka) obsahuje monohydrát mometazón-furoátu zodpovedajúci 25 mikrogramom mometazón-furoátu a olopatadínium-chlorid zodpovedajúci 600 mikrogramom olopatadínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,02 mg benzalkónium-chloridu v jednom vstreku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nosový suspenzný sprej.

Biela, homogénna suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ryaltris je indikovaný u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších na liečbu stredne ťažkých až ťažkých príznakov alergickej rinitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci (12 rokov a starší)

Zvyčajná odporúčaná dávka sú dva vstreky do každej nosovej dierky dvakrát denne (ráno a večer).

Deti do 12 rokov

Ryaltris sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine nebola stanovená.

Starší pacienti

V tejto populácii nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s poruchou funkcie obličiek a pečene, avšak vzhľadom na absorpciu, metabolizmus a elimináciu liečiv sa u týchto pacientov nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Ryaltris je určený len na nazálne použitie (do nosa).

Pred podaním prvej dávky fľaškou dobre pretrepte a 6-krát stlačte rozprašovač (až kým sa nedosiahne rovnomerná aerodisperzia). Ak sa rozprašovač nepoužíva 14 dní alebo dlhšie, je potrebné ho pred ďalším použitím pripraviť dvoma stlačeniami, až kým sa nepozoruje rovnomerná aerodisperzia.

Pred každým použitím pretrepte fľašku minimálne 10 sekúnd. Po použití spreja trysku opatrne utrite čistou tkaninou alebo vreckovkou a nasadte späť uzáver, aby ste zabránili upchatiu trysky. Fľaška sa má zlikvidovať po tom, ako sa z nej vystrieka také množstvo vstrekov, ako je vyznačené na obale alebo do 2 mesiacov od prvého použitia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ryaltris sa nemá používať v prípade, ak je prítomná neliečená lokalizovaná infekcia zasahujúca sliznicu nosa, ako je napríklad herpes simplex.

Z dôvodu inhibičného účinku kortikosteroidov na hojenie rán pacienti, ktorí nedávno podstúpili operáciu nosa alebo mali úraz nosa, nemajú používať nazálne kortikosteroidy, kým nedôjde k zahojeniu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lokálne účinky na nos

U pacientov po intranazálnej aplikácii antihistaminík boli hlásené prípady ulcerácie nosa a perforácie nosovej priehradky.

Po intranazálnej aplikácii kortikosteroidov boli hlásené prípady perforácie nosovej priehradky.

Pacientov, ktorí používajú Ryaltris niekoľko mesiacov alebo dlhšie, je potrebné pravidelne vyšetrovať kvôli možným zmenám v nosovej sliznici.

Ryaltris sa neodporúča v prípade perforácie nosovej priehradky (pozri časť 4.8).

U pacientov po intranazálnej aplikácii antihistaminík a kortikosteroidov boli hlásené prípady epistaxy (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách s mometazón-furoátom podávaným intranazálne došlo k rozvoju lokalizovaných infekcií nosa a hltana *Candidou albicans*. Vývin takejto infekcie môže vyžadovať liečbu vhodnou lokálnou terapiou a prerušenie liečby Ryaltrisom. Pacientov, ktorí používajú Ryaltris niekoľko mesiacov alebo dlhšie, je potrebné pravidelne vyšetrovať na prítomnosť infekcie *Candidou* alebo iné príznaky nežiaducich účinkov na sliznicu nosa.

Poruchy videnia

Pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov (vrátane intranazálneho) sa môžu vyskytnúť poruchy videnia. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin porúch zraku, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Reakcie z precitlivenosti

Po intranazálnom podaní monohydrátu mometazón-furoátu sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti, vrátane prípadov sipotu. Ak sa takéto reakcie vyskytnú, prerušte liečbu Ryaltrisom (pozri časť 4.8).

Imunosupresia

Osoby, ktoré užívajú lieky potláčajúce imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, sú náchylnejšie na infekcie ako zdraví jedinci. U detí alebo dospelých užívajúcich kortikosteroidy, ktorí môžu mať potenciálne oslabený imunitný systém, môžu mať niektoré infekcie (napr. ovčie kiahne, osýpky) závažnejší alebo dokonca smrteľný priebeh. U detí alebo dospelých, ktorí neprekonali tieto ochorenia

alebo neboli správne imunizovaní, je potrebné venovať osobitnú pozornosť na zabránenie vystaveniu. Nie je známe, aký vplyv má dávka, spôsob podávania a dĺžka podávania kortikosteroidov na riziko vzniku diseminovanej infekcie.

Kortikosteroidy sa majú užívať s opatrnosťou, ak vôbec, u pacientov s aktívnymi alebo latentnými formami tuberkulózných infekcií dýchacích ciest, neliečenými lokálnymi alebo systémovými hubovými alebo bakteriálnymi infekciami, systémovými vírusovými alebo parazitickými infekciami alebo očným herpes simplex kvôli možnému zhoršeniu týchto infekcií.

Systémové účinky kortikosteroidov

Prípadné systémové účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, Cushingoidné príznaky, potlačenie funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, šedý zákal (katarakta), glaukóm a veľmi zriedkavo viacero psychologických alebo behaviorálnych účinkov vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresie (najmä u detí).

Ak sa intranazálne steroidy užívajú vo vyšších ako odporúčaných dávkach alebo u citlivých osôb v odporúčaných dávkach, môžu sa vyskytnúť systémové kortikosteroidné účinky, ako je hyperkorticismus a potlačenie funkcie nadobličiek. Ak dôjde k takýmto zmenám, dávkovanie Ryaltrisu sa má prerušiť pomaly, v súlade s prijatými postupmi na prerušenie perorálnej liečby kortikosteroidmi. Súbežné užívanie intranazálnych kortikosteroidov s inými inhalačnými kortikosteroidmi môže zvýšiť riziko príznakov alebo prejavov hyperkorticismu a/alebo potlačenia funkcie osi HPA.

Ak existujú dôkazy o tom, že sa užívajú vyššie dávky, ako sú odporúčané dávky, je potrebné zvážiť podanie doplnkových systémových kortikosteroidov počas obdobia stresu alebo plánovaného chirurgického zákroku.

Nahradenie systémového kortikosteroidu lokálnym kortikosteroidom môže byť sprevádzané prejavmi adrenálnej insuficiencie a u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky z vysadenia (napr. bolesť kĺbov a/alebo svalov, malátnosť a depresia). U pacientov, ktorí boli predtým dlhodobo liečení systémovými kortikosteroidmi a boli prevedení na lokálne kortikosteroidy, je potrebné starostlivo sledovať výskyt akútnej adrenálnej insuficiencie v reakcii na stres. U pacientov, ktorí majú astmu alebo iné klinické stavy vyžadujúce dlhodobú systémovú liečbu kortikosteroidmi, môže príliš rýchly pokles systémových kortikosteroidov spôsobiť závažné zhoršenie ich príznakov.

Somnolencia

Rovnako ako iné antihistaminiká, aj olopatadín môže u niektorých pacientov pri systémovom vstrebávaní spôsobiť ospalosť.

Pacienti majú byť upozornení na to, aby po podaní Ryaltrisu nevykonávali nebezpečné činnosti vyžadujúce úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu, ako napríklad obsluhu strojov alebo vedenie motorového vozidla. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu Ryaltrisu s alkoholom alebo inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), pretože môže dôjsť k ďalšiemu zníženiu bdelosti a ďalšiemu zhoršeniu výkonu CNS.

Po podaní Ryaltrisu v klinických štúdiách bola hlásená ospalosť (pozri časť 4.8).

Antihistamínové účinky

Súbežné užívanie olopatadínu (napr. očných kvapiek) alebo iných antihistaminík podávaných nazálnym, očným alebo perorálnym spôsobom môže zvýšiť riziko antihistamínových nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

U detí dlhodobo liečených nazálnymi kortikosteroidmi sa odporúča pravidelne sledovať ich výška. Pri spomalenom raste sa má liečba prehodnotiť s cieľom znížiť dávku nazálnych kortikosteroidov, ak je to možné, na najnižšiu dávku, pri ktorej je zachovaná efektívna kontrola príznakov. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy vyšetrenie pacienta u pediatrického špecialistu.

Pomocné látky:

Ryaltris obsahuje v každej dávke 0,02 mg benzalkónium-chloridu. Benzalkónium-chlorid môže spôsobiť podráždenie alebo opuch vo vnútri nosa, najmä ak sa užíva dlhší čas.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Ryaltrisom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Očakáva sa, že akékoľvek liekové interakcie z kombinácie olopatadínu a mometazón-furoátu budú odrážať interakcie zložiek, ktoré sa užívajú jednotlivo, pretože pri podávaní v kombinácii sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie medzi olopatadínom a mometazón-furoátom.

Olopatadín:

Neočakávajú sa žiadne interakcie medzi olopatadínom a inými liekmi (pozri časť 5.2).

Mometazón-furoát:

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Mometazón-furoát:

K dispozícii nie je žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o podaní mometazón-furoátu gravidným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Olopatadín:

K dispozícii nie je žiadne alebo iba obmedzené množstvo údajov o intranazálnom podaní olopatadínu gravidným ženám.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podaní (pozri časť 5.3).

Ryaltris sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši akékoľvek potenciálne riziko pre matku, plod alebo novorodenca. Novorodenci narodení matkám, ktoré dostávali kortikosteroidy počas gravidity, majú byť starostlivo sledovaní kvôli hypoadrenalizmu.

Dojčenie

Mometazón-furoát:

Nie je známe, či sa mometazón-furoát vylučuje do materského mlieka.

Olopatadín:

Dostupné údaje o zvieratách preukázali po perorálnom podaní vylučovanie olopatadínu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Ryaltrisom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa fertility.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa účinku mometazón-furoátu na fertilitu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale žiadne účinky na fertilitu.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa účinku olopatadínu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V ojedinelých prípadoch sa pri užívaní Ryaltrisu môžu vyskytnúť závrat, letargia, únava a ospalosť. V týchto prípadoch môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Alkohol môže tento účinok zosilniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia počas liečby Ryaltrisom bola dysgeúzia (neprijemná chuť špecifická pre danú látku), epistaxa a neprijemný pocit v nose.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené počas klinických štúdií a na základe údajov po uvedení lieku na trh a sú klasifikované podľa frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Trieda orgánových systémov				
Infekcie a nákazy			Bakteriálna vaginóza	Faryngitída* Infekcia horných dýchacích ciest*
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita vrátane anafylaktických reakcií, angioedém, bronchospazmus a dyspnoe*
Psychiatrické poruchy			Úzkosť Depresia Nespavosť	
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (neprijemná chuť)	Závrat Bolesť hlavy Ospalosť	Letargia Migréna	
Poruchy oka			Rozmazané videnie Suché oko Neprijemný pocit v očiach	Katarakta* Glaukóm* Zvýšený vnútroočný tlak*
Poruchy ucha a labyrintu			Bolesť uší	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Neprijemný pocit v nose	Suchosť v nose	Zápal nosa Porucha nosovej sliznice Orofaryngeálna bolesť Kýchanie Podráždenie hrdla	Perforácia nosovej priehradky*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Sucho v ústach Bolesť brucha Nevoľnosť	Zápcha Boľavý jazyk	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava		
Zranenie, otrava a komplikácie liečebného postupu			Tržná rana	

*hlásené pri užívaní kortikosteroidov.

Pri dlhodobom podávaní vysokých dávok sa môžu vyskytnúť systémové účinky niektorých nazálnych kortikosteroidov (pozri časť 4.4).

U detí, ktoré dostávali nazálne kortikosteroidy, bolo hlásené spomalenie rastu. Spomalenie rastu sa môže vyskytnúť aj u dospievajúcich (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Pri nazálnom podaní sa reakcie na predávkovanie neočakávajú.

O predávkovaní náhodným alebo zámerným požitím u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Inhalácia alebo perorálne podanie nadmerných dávok kortikosteroidov môže viesť k potlačeniu funkcie osi HPA.

K aktívnym zložkám Ryaltrisu nie sú známe žiadne špecifické protilátky.

V prípade predávkovania je potrebné vykonať vhodné monitorovanie a podpornú liečbu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dekonjestíva a iné nosové liečivá na lokálne použitie, kortikosteroidy/mometazón, kombinácie

ATC kód: R01AD59

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Ryaltris obsahuje olopatadíniom-chlorid a mometazón-furoát, ktoré majú rôzne spôsoby účinku a vykazujú synergické účinky v zmysle zlepšenia príznakov alergickej rinitídy a rinokonjunktivitídy.

Olopatadín je silné selektívne antialergikum/antihistaminikum, ktoré účinkuje prostredníctvom rôznych mechanizmov účinku. Antagonizuje histamín (primárny mediátor alergickej reakcie u ľudí).

Mometazón-furoát je lokálny glukokortikosteroid s lokálnymi protizápalovými vlastnosťami. Je pravdepodobné, že veľká časť mechanizmu protialergických a protizápalových účinkov mometazón-furoátu spočíva v jeho schopnosti inhibovať uvoľňovanie mediátorov alergických reakcií. Mometazón-furoát významne inhibuje uvoľňovanie leukotriénov z leukocytov alergických pacientov. V bunkových kultúrach preukázal mometazón-furoát vysokú účinnosť v inhibícii syntézy a uvoľňovania IL-1, IL-5, IL-6 a TNF α ; je tiež silným inhibítorom tvorby leukotriénov. Okrem toho je mimoriadne silným inhibítorom tvorby cytokínov Th2, IL-4 a IL-5 z ľudských CD4⁺ T-buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch klinických štúdiách, v ktorých bol u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov alebo starších s alergickou rinitídou, podávaný Ryaltris v dávke dva vstreky do každej nosovej dierky dvakrát denne, sa významne zlepšili nazálne príznaky (zahŕňajúce výtok z nosa, upchatie nosa, kýchanie a svrbenie v nose) v porovnaní s placebom, samotným olopatadíniom-chloridom a samotným mometazón-furoátom. Výsledky dvoch klinických štúdií sú zhrnuté v tabuľke 1 a tabuľke 2 nižšie.

Tabuľka 1: Priemerná zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami v celkovom skóre reflexných nazálnych symptómov počas 2 týždňov u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov so sezónnou alergickou rinitídou v štúdiu GSP 301-301 (kompletný súbor analýz)

		Východiskové hodnoty	Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami	Rozdiel účinku liečby s Ryaltrisom		
				LS priemer	95% CI	Hodnota P [†]
Liečba (2 streky/nosová dierka 2-krát denne)	N	priemer	LS priemer			
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38; -0,57)	<0,0001
Olopatadín HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01; -0,21)	0,0029
Mometazón-furoát	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79; -0,01)	0,0587

Tabuľka 2: Priemerná zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami v celkovom skóre reflexných nazálnych symptómov počas 2 týždňov u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov so sezónnou alergickou rinitídou v štúdiu GSP 301-304 (kompletný súbor analýz)

		Východiskové hodnoty	Zmena oproti východiskovým hodnotám	Rozdiel účinku liečby s Ryaltrisom		
				LS priemer	95% CI	Hodnota P [†]
Liečba (2 streky/nosová dierka 2-krát denne)	N	Priemer	LS priemer			
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49; -0,69)	< 0,001
Olopatadín HCl	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84; -0,05)	0,028
Mometazón-furoát	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86; -0,08)	0,019

*Priemer a.m. a p.m. iTNSS (celkové skóre nazálnych symptómov) každý deň (maximálne skóre = 12) a priemer počas 2 týždňovej liečby

† Hodnoty P sú nominálne

CI = interval spoľahlivosti; LS = najmenší štvorec;

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po opakovanom intranazálnom podaní Ryaltrisu v dávke dva vstreky do každej nosovej dierky (2 400 mikrogramov olopatadínu a 100 mikrogramov mometazón-furoátu) dvakrát denne u pacientov so sezónnou alergickou nádchou bola priemerná ($\pm$ štandardná odchýlka) maximálna plazmatická expozícia (C_{max}) $19,80 \pm 7,01$ ng/ml pre olopatadín a $9,92 \pm 3,74$ pg/ml pre mometazón-furoát a priemerná expozícia počas dávkovacieho režimu (AUC_{tau}) bola $88,77 \pm 23,87$ ng*h/ml pre olopatadín a $58,40 \pm 27,00$ pg*h/ml pre mometazón-furoát. Medián času do dosiahnutia maximálnej expozície po podaní jednej dávky bol 1 hodina pre olopatadín aj mometazón-furoát.

Neexistujú dôkazy o farmakokinetických interakciách medzi mometazón-furoátom a olopatadíniom-chloridom.

Distribúcia

Väzba olopatadínu na proteíny bola hlásená ako mierna, približne 55 % v ľudskom sére, a bola nezávislá od koncentrácie liečiva v rozmedzí 0,1 až 1 000 ng/ml. Olopatadín sa viaže predovšetkým na ľudský sérový albumín.

Bolo udávané, že väzba in vitro na mometazón-furoát je 98 % až 99 % v rozmedzí koncentrácií 5 až 500 ng/ml.

Biotransformácia

Malé množstvo mometazón-furoátu, ktoré je možné prehltnúť a absorbovať, podlieha pri prvom prechode pečeňou rozsiahlym metabolizmom.

Olopatadín nie je extenzívne metabolizovaný. V moči boli v nízkych koncentráciách zistené dva metabolity, mono-demetyl a N-oxid.

Štúdie in vitro preukázali, že olopatadín neinhibuje metabolické reakcie, ktoré zahŕňajú izoenzýmy cytochrómu P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Tieto výsledky naznačujú, že je nepravdepodobné, že by olopatadín mal za následok metabolické interakcie s inými súbežne podávanými účinnými látkami.

Eliminácia

Absorbovaný mometazón-furoát sa extenzívne metabolizuje a metabolity sa vylučujú močom a žlčou. Po nazálnom podaní bol polčas mometazón-furoátu v plazme u zdravých dobrovoľníkov približne 18 až 20 hodín.

Z perorálnych farmakokinetických štúdií bol polčas olopatadínu v plazme približne 8 až 12 hodín a eliminácia sa uskutočňovala prevažne obličkami. Približne 60 - 70 % dávky sa zachytilo v moči ako účinná látka.

Po nazálnom podaní bol polčas olopatadínu v plazme u zdravých dobrovoľníkov približne 6 až 7 hodín.

Porucha funkcie pečene

Olopatadín:

Na farmakokinetiku olopatadínu sa neočakáva žiadny klinicky relevantný účinok poškodenia pečene, pretože sa vylučuje prevažne nezmenený močom (pozri časť 4.2).

Mometazón-furoát:

Štúdia vykonaná s inhalovaným mometazón-furoátom u dospelých s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene preukázala, že najvyššie plazmatické koncentrácie mometazón-furoátu sa zvyšujú so závažnosťou poruchy funkcie pečene, avšak počet zistiteľných hladín bol malý (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Olopatadín:

Keďže sa olopatadín vylučuje močom primárne ako nezmenená účinná látka, porucha funkcie obličiek mení farmakokinetiku olopatadínu s 8-násobne vyššou plazmatickou $AUC_{0-\infty}$ u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (priemerný klírens kreatinínu 13,0 ml/min) v porovnaní so zdravými dospelými. Po perorálnej dávke 10 mg u pacientov podstupujúcich hemodialýzu (bez vylučovania moču) boli plazmatické koncentrácie olopatadínu signifikantne nižšie v deň hemodialýzy ako v deň keď ju nepodstúpili, čo naznačuje, že olopatadín je možné odstrániť hemodialýzou.

Mometazón-furoát:

Vzhľadom na to, že močové cesty sa veľmi málo podieľajú na celkovej eliminácii mometazón-furoátu v tele, sa účinky poruchy obličiek na farmakokinetiku mometazón-furoátu neskúmali (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Štúdie porovnávajúce farmakokinetiku 10 mg perorálnych dávok olopatadínu u mladých (priemerný vek 21 rokov) a starších ľudí (priemerný vek 74 rokov) nepreukázali žiadne významné rozdiely v plazmatických koncentráciách (AUC), väzbe na proteíny alebo vylučovaní nezmeneného pôvodného liečiva a metabolitov močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Olopatadín:

Predklinické údaje na základe konvenčných štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali znížený rast dojčených mláďat samíc, ktoré dostávali systémové dávky olopatadínu, vysoko nad maximálnu hladinu odporúčanú na intranazálne použitie u ľudí. Olopatadín bol zistený v mlieku dojčiacich potkanov po perorálnom podaní.

Mometazón-furoát:

Nepreukázali sa žiadne toxikologické účinky špecifické pre expozíciu mometazón-furoátu. Všetky pozorované účinky, ktoré sú typické pre túto triedu zlúčenín, súvisia so zvýraznenými farmakologickými účinkami glukokortikoidov.

Predklinické štúdie ukazujú, že mometazón-furoát nemá androgénnu, antiandrogénnu, estrogénnu alebo antiestrogénnu aktivitu, ale tak ako ostatné glukokortikoidy, vykazuje určitú antiuterotroficкую aktivitu a pri vysokých perorálnych dávkach 56 mg/kg/deň a 280 mg/kg/deň oddŕaľuje otváranie vagíny na zvieracích modeloch.

Rovnako ako iné glukokortikoidy, aj mometazón-furoát *in vitro* preukázal klastogénny potenciál pri vysokých koncentráciách. V terapeuticky relevantných dávkach však nemožno očakávať žiadne mutagénne účinky.

V štúdiách reprodukčnej funkcie predĺžil subkutánny mometazón-furoát v dávke 15 mikrogramov/kg gestáciu a spôsobil predĺžený a ťažký pôrod so zníženým prežívaním potomstva, znížením jeho telesnej hmotnosti alebo s pomalším nárastom telesnej hmotnosti. Mometazón-furoát nemal žiadny účinok na fertilitu.

Tak ako ostatné glukokortikoidy, aj mometazón-furoát je teratogénom pre hlodavce a králiky. Zaznamenali sa nasledujúce účinky: umbilikálna hernia u potkanov, rázštep podnebia u myší a agenéza žľáz, umbilikálna hernia a ohnuté predné labky u králikov. Boli tiež zaznamenané zníženia prírastkov telesnej hmotnosti matiek, účinky na rast plodov (nižšia telesná hmotnosť plodov a/alebo oneskorená osifikácia) u potkanov, králikov a myší a znížené prežívanie potomstva u myší.

Potenciál karcinogenity inhalovaného mometazón-furoátu (aerosól s CFC propelantom a surfaktantom) v koncentráciách od 0,25 do 2,0 mikrogramov/l sa skúmal v 24-mesačných štúdiách na myšiach a potkanoch. Pozorovali sa typické s glukokortikoidmi súvisiace účinky, vrátane viacerých non-neoplastických lézií. Nezistila sa žiadna štatisticky významná závislosť odpovede od dávky pre ktorýkoľvek z druhov nádorov.

Ryaltris

Štúdia intranazálnej toxicity na potkanoch s opakovanou dávkou Ryaltrisu po dobu až 13 týždňov neodhalila žiadne nové nežiaduce účinky v porovnaní s jednotlivými zložkami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celulóza, mikrokryštalická (E 460)
Hydrogénfosforečnan sodný, heptahydrát (E 339)
Karmelóza, sodná soľ (E 466)
Chlorid sodný
Benzalkónium-chlorid

Edetát disodný
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (E 507)
Hydroxid sodný (E 524)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Čas použiteľnosti (po prvom použití): 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nezmrazujte.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nosový sprej je obsiahnutý v bielej fľaške z polyetylénu s vysokou hustotou, vybavenej manuálne ovládaným dávkovačom s polypropylénovou pumpou s odmeranou dávkou. Dávkovač je chránený fialovým HDPE uzáverom.

Veľkosti balenia:

1 fľaška s objemom 20 ml s 9 g suspenzie (56 dávok),
1 fľaška s objemom 20 ml s 18 g suspenzie (120 dávok),
1 fľaška s objemom 30 ml s 29 g suspenzie (240 dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 69/0153/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021