

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ryaltris 25 mikrogramů/600 mikrogramů/dávka nosní sprej, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která vyjde z rozprašovače = vstřík) obsahuje mometasoni furoas monohydricus odpovídající mometasoni furoas 25 mikrogramů a olopatadini hydrochloridum odpovídající olopatadinum 600 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden vstřík obsahuje 0,02 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze.

Bílá, homogenní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ryaltris je indikován u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších pro léčbu středně závažných až závažných nosních symptomů spojených s alergickou rýmou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Obvyklá doporučená dávka jsou dva vstříky do každé nosní dírky dvakrát denně (ráno a večer).

Děti do 12 let

Přípravek Ryaltris se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let, protože u této věkové skupiny nebyla stanovena bezpečnost a účinnost.

Starší populace

U této populace není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater, nicméně u těchto pacientů se neočekává žádná úprava dávek vzhledem k absorpci, metabolismu a eliminaci léčivých látek (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Ryaltris je určen pouze k nosnímu podání.

Před podáním první dávky lahvičku dobře protřepejte a 6krát stiskněte sprejový mechanismus (dokud nedosáhnete rovnoměrně rozptýleného spreje). Pokud se dávkovač nepoužívá po dobu 14 dnů nebo déle, uveďte jej před dalším použitím do chodu 2 stisky, dokud není vidět rovnoměrně rozptýlený sprej.

Před každým použitím lahvičku minimálně 10 sekund protřepejte. Po použití spreje opatrně otřete trysku čistým kapesníkem nebo tamponem a nasadte víčko, aby nedošlo k ucpání trysky. Lahvičku je třeba zlikvidovat po dosažení vyznačeného počtu vstříků nebo za 2 měsíce od prvního použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Ryaltris se nesmí používat v případě neléčené lokální infekce zahrnující nosní sliznici, jako je například infekce virem herpes simplex.

Vzhledem k inhibičnímu vlivu kortikosteroidů na hojení ran pacienti, kteří prodělali nedávnou operaci nosu nebo úraz nosu, nesmí kortikosteroidy aplikovat nazálně do doby, než dojde ke zhojení rány.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lokální účinky na nos

U pacientů po intranazální aplikaci antihistaminik byly hlášeny případy ulcerace nosu a perforace nosní přepážky.

Po intranazální aplikaci kortikosteroidů byly hlášeny případy perforace nosní přepážky.

Pacienti užívající přípravek Ryaltris po dobu několika měsíců nebo déle mají být pravidelně vyšetřováni na možné změny nosní sliznice.

Přípravek Ryaltris se nedoporučuje při perforaci nosní přepážky (viz bod 4.8).

U pacientů po intranazální aplikaci antihistaminik a kortikosteroidů byly hlášeny případy epistaxe (viz bod 4.8).

V klinických studiích s mometason-furoátem podávaným intranazálně došlo k rozvoji lokálních infekcí nosu a hltanu *Candida albicans*. Když se taková infekce vyvine, může vyžadovat léčbu vhodnou lokální terapií a přerušení léčby přípravkem Ryaltris. Pacienti užívající přípravek Ryaltris po dobu několika měsíců nebo déle mají být pravidelně vyšetřováni na přítomnost infekce *Candida* nebo jiné známky nežádoucích účinků na nosní sliznici.

Poruchy zraku

U systémového a topického (včetně intranazálního) užívání kortikosteroidů mohou být hlášeny poruchy zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin poruch zraku, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako je centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) která byla hlášena po systémovém i topickém použití kortikosteroidů.

Hypersenzitivní reakce

Po intranazálním podání monohydrátu mometason-furoátu a olopatadin-hydrochloridu se mohou objevit reakce z přecitlivělosti, včetně případů sípání. Pokud se takové reakce vyskytnou, přestaňte přípravek Ryaltris užívat (viz bod 4.8).

Imunosuprese

Osoby užívající léky potlačující imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, jsou náchylnější k infekcím než zdravé osoby. Například plané neštovice a spalničky mohou mít u citlivých dětí nebo dospělých užívajících kortikosteroidy závažnější nebo dokonce fatální průběh. U dětí nebo dospělých, kteří neměli tato onemocnění nebo nebyli řádně očkováni, je třeba věnovat zvláštní pozornost tomu, aby nebyli těmto

nemocem vystaveni. Jak dávka, cesta podání a doba podávání kortikosteroidů ovlivňují riziko vzniku diseminované infekce není známo.

Kortikosteroidy mají být používány s opatrností, pokud vůbec, u pacientů s tuberkulózní infekcí dýchacích cest v aktivním nebo klidovém stadiu, s neléčenými lokálními nebo systémovými plísňovými nebo bakteriálními infekcemi, systémovými virovými nebo parazitárními infekcemi nebo očním herpes simplex z důvodu možného zhoršení těchto infekcí.

Systémové účinky kortikosteroidů

Potenciální systémové účinky mohou zahrnovat Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální suprese, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, kataraktu, glaukom a vzácněji řadu psychologických nebo behaviorálních účinků, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivity (zejména u dětí).

Pokud se intranazální steroidy používají ve vyšších než doporučených dávkách nebo u citlivých jedinců v doporučených dávkách, mohou se objevit systémové kortikosteroidní účinky, jako je hyperkortikalismus a adrenální suprese. Dojde-li k takovým změnám, má být dávkování přípravku Rylatris vysazováno pomalu, v souladu s přijatými postupy pro ukončení léčby perorálními kortikosteroidy. Současné užívání intranazálních kortikosteroidů s jinými inhalačními kortikosteroidy by mohlo zvýšit riziko známek nebo příznaků hyperkortikalismu a / nebo potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Pokud je zřejmé, že byly podány vyšší dávky, než je doporučeno, má se během stresových období nebo plánovaného chirurgického zákroku zvážit podávání dodatečných systémových kortikosteroidů.

Nahrazení systémového kortikosteroidu topickým kortikosteroidem může být doprovázeno známkami nedostatečnosti nadledvin a u některých pacientů se mohou objevit příznaky z vysazení (např. bolest kloubů a/nebo svalů, malátnost a deprese). Pacienti, kteří byli dříve dlouhodobě léčeni systémovými kortikosteroidy a byli převedeni na topické kortikosteroidy, mají být pečlivě sledováni z důvodu akutní nedostatečnosti nadledvin v reakci na stres. U pacientů, kteří mají astma nebo jiné klinické stavy vyžadující dlouhodobou systémovou léčbu kortikosteroidy, může příliš rychlý pokles systémových kortikosteroidů způsobit závažné zhoršení jejich příznaků.

Somnolence

Podobně jako jiná antihistaminika může olopatadin u některých pacientů způsobit somnolenci, je-li vstřebáván systémově.

Pacienti mají být upozorněni na to, aby se po podání přípravku Rylatris neangažovali v nebezpečných činnostech vyžadujících úplnou duševní bdělost a motorickou koordinaci, jako je obsluha strojů nebo řízení motorového vozidla. Je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku Rylatris s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (CNS), protože může dojít k dalšímu snížení bdělosti a dalšímu zhoršení výkonu CNS.

Po podání přípravku Rylatris byla v klinických studiích hlášena somnolence (viz bod 4.8).

Antihistaminové účinky

Současné užívání olopatadinu (např. očních kapek) nebo jiných antihistaminik podávaných nosní, oční nebo perorální cestou může zvýšit riziko nežádoucích účinků antihistaminik.

Pediatrická populace

Doporučuje se pravidelně sledovat výšku dětí dlouhodobě léčených nazálními kortikosteroidy. Jestliže je růst zpomalený, je třeba léčbu přehodnotit za účelem snížení dávek nazálních kortikosteroidů, pokud možno na nejnižší dávku, která účinně kontroluje symptomy. Dále je třeba zvážit vyšetření pacienta u pediatrického specialisty.

Pomocné látky

Rylatris obsahuje 0,02 mg benzalkonium-chloridu v jednom vstřiku. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění nebo otok nosní sliznice, zvláště pokud je používán dlouhodobě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Ryaltris.

Očekává se, že jakékoli interakce z kombinace olopatadinu a mometason-furoátu budou odrážet interakce jednotlivých složek, protože nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi olopatadinem a mometason-furoátem při kombinovaném podání.

Olopatadin:

Neočekávají se žádné interakce mezi olopatadinem a jinými léky (viz bod 5.2).

Mometason-furoát:

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Mometason-furoát:

Údaje o podávání mometason-furoátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Olopatadin:

Údaje o podávání intranazálního olopatadinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz bod 5.3).

Přípravek Ryaltris se nemá používat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřevýší jakékoliv potenciální riziko pro matku, plod nebo dítě. Děti narozené matkám, které užívaly kortikosteroidy během těhotenství, mají být pečlivě sledovány kvůli nebezpečí hypofunkce nadledvin.

Kojení

Mometason-furoát:

Není známo, zda se mometason-furoát vylučuje do lidského mateřského mléka.

Olopatadin:

Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování olopatadinu do mléka po perorálním podání (podrobnosti viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence.

Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Ryaltris, s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se plodnosti.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se účinku mometason-furoátu na plodnost. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, avšak nikoliv vliv na plodnost.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se účinku olopatadinu na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V ojedinělých případech se při používání přípravku Ryaltris mohou objevit závrať, letargie, únava a somnolence. V těchto případech může být snížena schopnost řídit a obsluhovat stroje. Alkohol může tento účinek zesílit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby přípravkem Ryaltris byla dysgeuzie (nepříjemná chuť specifická pro danou látku), epistaxe a nosní diskomfort.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií a po uvedení přípravku na trh a jsou uspořádány podle četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů				
Infekce a infestace			Bakteriální vaginóza	Faryngitida* Infekce horního respiračního traktu*
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita včetně anafylaktických reakcí, angioedém, bronchospasmus a dyspnoe*
Psychiatrické poruchy			Úzkost Deprese Nespavost	
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (nepříjemná chuť)	Závrať Bolest hlavy Somnolence	Letargie Migréna	
Poruchy oka			Rozmazané vidění Suché oko Oční diskomfort	Katarakta * Glaukom* Zvýšený nitrooční tlak *
Poruchy ucha a labyrintu			Bolest ucha	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe Nosní diskomfort	Nosní suchost	Nosní zánět Poruchy nosní sliznice Orofaryngeální bolest Kýchání Podráždění hrdla	Perforace nosní přepážky *
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech Bolest břicha Nauzea	Zácpa Bolest jazyka	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava		

Zranění, otravy a procedurální komplikace			Lacerace	
--	--	--	----------	--

* hlášeno při použití kortikosteroidů.

Mohou se objevit systémové účinky některých nazálních kortikosteroidů, zejména pokud jsou podávány ve vysokých dávkách po delší dobu (viz bod 4.4).

U dětí užívajících nazální kortikosteroidy bylo hlášeno zpomalení růstu. Zpomalení růstu může být možné i u dospívajících (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U nosní cesty podání se předávkování neočekává.

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování náhodným nebo záměrným požitím.

Inhalace nebo perorální podání nadměrných dávek kortikosteroidů může vést k potlačení funkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA).

Na léčivé látky přípravku Ryaltris není známá žádná specifická protilátka.

V případě předávkování má být zavedeno vhodné monitorování a podpurná léčba pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Dekongesční a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci; kortikosteroidy; mometason, kombinace, ATC kód: R01AD59

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Ryaltris obsahuje olopatadin-hydrochlorid a mometason-furoát, které mají různé mechanismy účinku a vykazují synergické účinky, pokud jde o zlepšení příznaků alergické rýmy.

Olopatadin je silné selektivní antialergikum/antihistaminikum, které působí prostřednictvím více různých mechanismů účinků. Antagonizuje histamin (primární mediátor alergické reakce u člověka).

Mometason-furoát je topický glukokortikosteroid s lokálními protizánětlivými vlastnostmi.

Je pravděpodobné, že značná část mechanismu antialergických a protizánětlivých účinků mometason-furoátu spočívá v jeho schopnosti inhibovat uvolňování mediátorů alergických reakcí. Mometason-furoát významnou měrou inhibuje uvolňování leukotrienů z leukocytů u pacientů s alergiemi.

V buněčných kulturách vykazoval mometason-furoát vysokou účinnost v inhibici syntézy a uvolňování IL-1, IL-5, IL-6 a TNF α ; je také účinným inhibitorem produkce leukotrienů. Navíc je mimořádně účinným inhibitorem produkce Th2 cytokinů, IL-4 a IL-5, z lidských CD4⁺ T- buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve 2 klinických studiích (GSP 301-301 and GSP 301-304) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s alergickou rýmou, přípravek Ryaltris dvěma vstřiky do každé nosní dírký dvakrát denně zlepšil nosní příznaky (zahrnující výtok z nosu, překrvení nosu, kýchání a svědění nosu) ve srovnání s

placebem, samotným hydrochlorid-olopatadinem a samotným mometason-furoátem. Výsledky dvou klinických studií jsou shrnuty v tabulce 1 a tabulce 2 níže.

Tabulka 1: Průměrná změna od výchozího stavu v celkovém skóre reflektujících nosních příznaků (rTNSS) za 2 týdny * u dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let se sezónní alergickou rýmou ve studii GSP 301-301 (úplný analyzovaný soubor)

		Výchozí stav	Změna od výchozího stavu	Ryaltris – rozdíl v účinku léčby		
Léčba (2 vstřiky / nosní dírka dvakrát denně)	n	Průměr	LS Průměr	LS Průměr	95% CI	P-hodnota [†]
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38; -0,57)	<0,0001
Olopatadin-HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01; -0,21)	0,0029
Mometason-furoát	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79; 0,01)	0,0587

Tabulka 2: Průměrná změna od výchozího stavu v celkovém skóre reflektujících nosní příznaky (rTNSS) za 2 týdny * u dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let se sezónní alergickou rýmou ve studii GSP 301-304 (úplný analyzovaný soubor)

		Výchozí stav	Změna od výchozího stavu	Ryaltris – rozdíl v účinku léčby		
Léčba (2 vstřiky / nosní dírka dvakrát denně)	n	Průměr	LS průměr	LS průměr	95% CI	P-hodnota [†]
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49; -0,69)	<0,001
Olopatadin-HCl	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84; -0,05)	0,028
Mometason-furoát	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86; -0,08)	0,019

* Průměr AM a PM rTNSS za každý den (maximální skóre = 12) a průměr za 2 týdny léčby.

[†] Hodnoty P jsou nominální

CI = interval spolehlivosti; LS = nejmenší čtverce;

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném intranazálním podání 2 vstřiků přípravku Ryaltris do každé nosní dírky (2 400 mikrogramů olopatadinu a 100 mikrogramů mometason-furoátu) dvakrát denně u pacientů se sezónní alergickou rýmou byla průměrná ($\pm$ standardní odchylka) maximální plazmatická expozice (C_{max}) $19,80 \pm 7,01$ ng/ml pro olopatadin a $9,92 \pm 3,74$ pg/ml pro mometason-furoát a průměrná expozice během dávkovacího režimu (AUC_{tau}) byla $88,77 \pm 23,87$ ng*hr/ml pro olopatadin a $58,40 \pm 27,00$ pg*hr/ml pro mometason-furoát. Medián doby do maximální expozice po jedné dávce byla u olopatadinu i mometason-furoátu 1 hodina.

Nebyly prokázány žádné farmakokinetické interakce mezi mometason-furoátem a olopatadin-hydrochloridem.

Distribuce

Vazba olopatadinu na bílkoviny byla hlášena jako středně vysoká o hodnotě přibližně 55 % v lidském séru a nezávislá na koncentraci léčiva v rozmezí koncentrace 0,1 až 1000 ng/ml. Olopatadin se váže převážně na lidský sérový albumin.

Uvádí se, že vazba mometason-furoátu na bílkoviny podle zjištění provedených in vitro je 98 % až 99 % v rozmezí koncentrací 5 až 500 ng/ml.

Biotransformace

Malé množství mometason-furoátu, které může být spolknuto a absorbováno, prochází extenzivním metabolismem při prvním průchodu játry.

Olopatadin není extenzivně metabolizován. V moči byly detekovány dva metabolity, mono-desmethyl a N-oxid, o nízkých koncentracích.

Studie in vitro prokázaly, že olopatadin neinhibuje metabolické reakce, které zahrnují izoenzymy 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochromu P 450. Tyto výsledky naznačují, že je nepravděpodobné, že by olopatadin vedl k metabolickým interakcím s jinými současně podávanými léčivými látkami.

Eliminace

Absorbovaný mometason-furoát je extenzivně metabolizován a metabolity jsou vylučovány močí a žlučí. Po nosním podání byl u zdravých dobrovolníků poločas mometason-furoátu v plazmě přibližně 18 až 20 hodin.

Z farmakokinetických studií perorálně podaného přípravku vyplývá, že poločas olopatadinu v plazmě je přibližně 8 až 12 hodin a látka je vylučována převážně ledvinami. Přibližně 60-70 % dávky bylo nalezeno v moči v nezměněné podobě léčivé látky.

Po nosním podání byl u zdravých dobrovolníků poločas olopatadinu v plazmě přibližně šest až sedm hodin.

Porucha funkce jater

Olopatadin:

Nepředpokládá se žádný klinicky relevantní účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku olopatadinu, protože tato látka se vylučuje převážně nezměněná močí (viz bod 4.2).

Mometason-furoát:

Studie prováděná s inhalovaným mometason-furoátem u dospělých s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater ukázala, že maximální plazmatické koncentrace mometason-furoátu se pravděpodobně zvyšují v závislosti na závažnosti poruchy funkce jater, nicméně počet subjektů s detekovatelnou hladinou byl nízký (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Olopatadin:

Jelikož se olopatadin vylučuje močí primárně jako nezměněná léčivá látka, porucha funkce ledvin mění farmakokinetiku olopatadinu s výsledkem 8násobně vyšší plazmatické AUC_{0-∞} u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (průměrná clearance kreatininu 13,0 ml/min) ve srovnání se zdravými dospělými. Po perorální dávce 10 mg u pacientů na hemodialýze (bez vylučování močí) byly plazmatické koncentrace olopatadinu významně nižší v den hemodialýzy než v den, kdy hemodialýza nebyla prováděna, což naznačuje, že olopatadin lze odstranit hemodialýzou.

Mometason-furoát:

Vzhledem k velmi nízkému podílu cesty vylučování močí na celkové eliminaci mometason-furoátu v těle nebyly účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mometason-furoátu zkoumány (viz bod 4.2).

Starší populace

Studie srovnávající farmakokinetiku 10 mg perorálních dávek olopatadinu u mladých subjektů (průměrný věk 21 let) a starších pacientů (průměrný věk 74 let) neprokázaly žádné významné rozdíly v plazmatických koncentracích (AUC), vazbě na proteiny nebo vylučování nezměněného původního (mateřského) léčiva a jeho metabolitů močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Olopatadin:

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie u zvířat prokázaly snížený růst kojených mláďat samic, kterým byly podávány systémové dávky olopatadinu, které výrazně překračovaly maximální hladinu doporučenou pro intranazální podání u člověka. Olopatadin byl detekován v mléce kojících samic potkanů po perorálním podání.

Mometason-furoát:

Nebyly prokázány žádné toxikologické účinky specifické pro expozici mometason-furoátu. Všechny pozorované účinky jsou typické pro tuto třídu látek a souvisejí se zvýšenými farmakologickými účinky glukokortikoidů.

Výsledky předklinických studií prokázaly, že mometason-furoát nemá androgenní, antiandrogenní, estrogení nebo antiestrogení aktivitu, ale stejně jako ostatní glukokortikoidy vykazuje na zvířecích modelech některé antiuterotrofní účinky a oddaluje vaginální otevření při perorálním podávání vysokých dávek 56 mg/kg/den a 280 mg/kg/den.

Podobně jako ostatní glukokortikoidy má mometason-furoát při vysokých koncentracích klastogenní potenciál *in vitro*. Avšak při terapeuticky relevantních dávkách se neočekávají žádné mutagenní účinky.

Ve studiích reprodukční funkce subkutánní mometason-furoát v dávce 15 mikrogramů/kg způsobil prodloužení gestační doby, prodlouží trvání a větší obtížnost porodu s následným nižším přežíváním a nižší tělesnou hmotností nebo nižšími hmotnostními přírůstky u potomků. Na plodnost nebyl žádný vliv.

Podobně jako ostatní glukokortikoidy se i mometason-furoát ukázal u hlodavců a králíků jako teratogenní. U potkanů byl pozorován výskyt pupeční kýly, u myší výskyt rozštěpu patra a u králíků výskyt ageneze žlučníku, pupeční kýly a ohnutých předních tlapek. Dále byly pozorovány rovněž nižší hmotnostní přírůstky u samic potkanů, účinky na růst plodu (nižší tělesná hmotnost plodu a/nebo opožděná osifikace) u potkanů, králíků a myší a nižší přežívání nově narozených mláďat u myší.

Karcinogenní potenciál inhalačního mometason-furoátu (aerosol s CFC pohonem a surfaktantem) v koncentraci 0,25 až 2,0 mikrogramů/l byl studován v 24měsíční studii u myší a potkanů. Byly zjištěny typické účinky glukokortikoidů, včetně několika nenádorových lézí. U žádného typu nádoru nebyla zjištěna statisticky významná závislost na velikosti dávky.

Ryaltris nosní sprej

Studie toxicity po opakovaném nosním podávání Ryaltrisu u potkanů po dobu až 13 týdnů neodhalily žádné nové nežádoucí účinky ve srovnání s jednotlivými složkami.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)

Sodná sůl karmelosy (E 466)

Chlorid sodný

Roztok benzalkonium-chloridu
Dinatrium- Edetát
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (E 507)
Hydroxid sodný (E 524)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření (po prvním použití): 2 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nosní sprej je dodáván v lahvičce z bílého polyethylenu o vysoké hustotě opatřené polypropylenovou pumpičkou s mechanickým rozprašovačem vystřikující odměřené dávky. Rozprašovač je vybaven fialovým HDPE víčkem.

Velikost balení:

1 lahvička o objemu 20 ml (56 podaných dávek),

1 lahvička o objemu 20 ml (120 podaných dávek)

1 lahvička o objemu 30 ml (240 podaných dávek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

69/506/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 10. 2023