

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ryaltris 25 mikrogrammaa / annos + 600 mikrogrammaa / annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suihke (laitteen antama annos) sisältää mometasonifuroaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 25 mikrogrammaa mometasonifuroaattia ja olopatadiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 600 mikrogrammaa olopatadiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen annos sisältää 0,02 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen, homogeeninen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ryaltris on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille allergiseen nuhaan liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden nenäoireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Tavallinen suositeltu annos on kaksi suihketta kumpaankin sieraimeseen kaksi kertaa päivässä (aamulla ja illalla).

Alle 12-vuotiaat lapset

Ryaltrisia ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa tässä ikäryhmässä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Ei ole tietoa potilaista, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, mutta ottaen huomioon vaikuttavien aineiden imeytymisen, metabolian ja eliminaation, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen näissä ryhmissä (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Ryaltrisia käytetään vain nenään.

Ennen ensimmäisen annoksen ottamista ravista pulloa hyvin ja aktivoi pumppu painamalla sitä 6 kertaa (kunnes saadaan tasainen suihke). Jos pumppua ei ole käytetty vähintään 14 päivään, paina pumppua 2 kertaa ennen seuraavaa käyttökertaa tasaisen suihkeen aikaansaamiseksi.

Ravista pulloa vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaista käyttökertaa. Käytön jälkeen pyyhi pullon kärki huolellisesti puhtaalla nenäliimalla tai paperipyyhkeellä ja sulje korkki välttääksesi pullon kärjen tukkeutumisen. Pullo pitää hävittää, kun siitä on käytetty etiketin mukainen määrä annoksia tai 2 kuukauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ryaltisia ei pidä käyttää, jos potilaalla on hoitamaton paikallinen infektio nenän limakalvolla, kuten herpes simplex.

Koska kortikosteroidit hidastavat haavojen paranemista, potilaiden, joilla on ollut äskettäin nenäleikkaus tai vamma, ei pidä käyttää kortikosteroideja nenään ennen kuin se on parantunut.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nenään kohdistuvat paikalliset vaikutukset

Potilailla on raportoitu nenän haavautumia ja nenän väliseinämän perforaatiota antihistamiinien intranasaalisen käytön jälkeen.

Intranasaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen on raportoitu nenän väliseinämän perforaatiota. Ryaltisia useita kuukausia tai pidempään käyttäviä potilaita tulee tutkia säännöllisesti nenän limakalvon mahdollisten muutosten varalta.

Ryaltisia ei suositella, jos potilaalla on nenän väliseinämän perforaatio (ks. kohta 4.8).

Nenäverenvuototapauksia on raportoitu antihistamiinien ja kortikosteroidien intranasaalisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa mometasonifuroaattia annettiin nenään, on esiintynyt paikallisia nenän ja nielun *Candida albicans*-infektioita. Sen kaltainen infektio voi edellyttää asianmukaista paikallishoitoa ja Ryaltisin käytön keskeyttämistä. Ryaltisia useita kuukausia tai pidempään käyttäviä potilaita tulee tutkia säännöllisesti *Candida*-infektion tai muiden nenän limakalvoon kohdistuvien haittavaikutusten varalta.

Näköhäiriöt

Systeemisen ja paikallisen (myös intranasaalisen) kortikosteroidin käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on oireita kuten näön sumentumista tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä oftalmologille mahdollisten näköhäiriöiden aiheuttajan arvioimiseksi. Näitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen.

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien hengityksen vinkumista, voi esiintyä intranasaalisen mometasonifuroaattimonohydraatin käytön jälkeen. Ryaltisin käyttö on lopetettava, jos tämänkaltaisia reaktioita esiintyy (ks. kohta 4.8).

Immunosuppressio

Henkilöt, jotka käyttävät immuunijärjestelmää lamaavia aineita, kuten kortikosteroideja, ovat alttiimpia infektioille kuin terveet henkilöt. Esimerkiksi vesirokko ja tuhkarokko voivat olla vakavampia ja jopa kuolemaan johtavia lapsilla tai aikuisilla, jotka käyttävät kortikosteroideja. Lasten tai aikuisten, joilla ei ole ollut näitä sairauksia tai joita ei ole rokotettu asianmukaisesti, on vältettävä altistusta erityisen huolellisesti. Ei tiedetä, kuinka annos, antoreitti ja kortikosteroidin käytön pituus vaikuttavat tarttuvan taudin kehittymisen riskiin.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos lainkaan, potilailla, joilla on aktiivisia tai latentteja tuberkuloosi-infektioita hengitysteissä, hoitamattomia paikallisia tai systeemisiä sieni- tai bakteeri-

infektioita, systeemisiä virus- tai loisinfektioita tai silmän herpes simplex, koska nämä infektiot voivat pahentua.

Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Mahdollisia systeemivaikutuksia voivat olla Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymää muistuttavat piirteet, lisämunuaisen suppressio, lasten ja nuorten kasvun viivästyminen, kaihi, glaukooma, ja harvemmin erilaisia psykologisia ja käyttäytymiseen liittyviä vaikutuksia, mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressio (varsinkin lapsilla).

Kun käytetään nenään annettavia steroideja suositeltua suurempina annoksina tai herkille yksilöille suositeltuina annoksina, systeemivaikutuksia kuten liiallinen kortikoidivaikutus ja lisämunuaisen suppressio voi esiintyä. Jos näitä muutoksia esiintyy, Ryaltrisin anto pitää lopettaa hitaasti, suun kautta otettavan kortikosteroidihoidon lopettamiseen hyväksytyjen ohjeiden mukaisesti. Samanaikainen nenään annettavien kortikosteroidien ja muiden inhaloitavien kortikosteroidien käyttö voi suurentaa liiallisen kortikoidivaikutuksen ja/tai HPA-akselin suppression riskiä.

Jos on näyttöä siitä, että on käytetty suositeltua suurempia annoksia, tulee harkita systeemisen kortikosteroidin lisääntoa stressin tai elektiivisen kirurgian aikana.

Systeemisen kortikosteroidin korvaamiseen paikallisella kortikosteroidilla voi liittyä lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita, ja jotkut potilaat voivat kokea vieroitusoireita (esim. nivel- ja/tai lihaskipu, uupumus ja masennus). Aiemmin pitkiä aikoja systeemisillä kortikosteroideilla hoidettuja potilaita, joille vaihdetaan paikallinen kortikosteroidi, pitää seurata huolellisesti akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan varalta stressin yhteydessä. Potilailla, joilla on astma tai muu pitkäaikaista systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativa tila, liian nopea systeemisten kortikosteroidien vähentäminen voi aiheuttaa oireiden vakavaa pahenemista.

Uneliaisuus

Muiden antihistamiinien tavoin olopatadiini voi aiheuttaa uneliaisuutta joillakin potilailla, kun se imeytyy koko elimistöön.

Potilaita pitää varoittaa ryhtymästä Ryaltrisin ottamisen jälkeen vaarallisiin, täydellistä henkistä valppautta ja motorista koordinaatiota vaativiin toimiin, kuten koneiden käyttöön tai ajoneuvon kuljettamiseen. Ryaltrisin käyttöä yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa pitää välttää, koska ne saattavat aiheuttaa lisääntynyttä valppauden ja keskushermoston suorituskyvyn alenemista.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu uneliaisuutta Ryaltrisin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Antihistamiinivaikutukset

Samanaikainen olopatadiinin käyttö (esim. silmätipat) tai muiden nenän, silmien tai suun kautta annosteltujen antihistamiinien käyttö voi lisätä antihistamiinin haittavaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista nenästeroidihoitoa saavien lasten pituuden säännöllistä seuranta suositellaan. Jos kasvu hidastuu, hoitoa pitää arvioida pyrkien mahdollisuuksien mukaan pienentämään nenään annettavan kortikosteroidin annosta pienimpään annokseen, jolla oireet saadaan hallintaan. Sen lisäksi tulee harkita potilaan lähettämistä lastenlääkärille.

Apuaineet

Ryaltris sisältää 0,02 mg bentsalkoniumkloridia yhdessä suihkeannoksessa. Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa nenän limakalvojen ärsytystä ja turvotusta, etenkin pitkäaikaisessa käytössä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Ryaltrisilla.

Olopatadiinin ja mometasonifuroaatin yhdistelmään liittyvien yhteisvaikutusten odotetaan olevan kyseisten yksinään otettavien aineiden kaltaisia, sillä olopatadiinin ja mometasonifuroaatin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun niitä annettiin yhdessä.

Olopatadiini:

Olopatadiinin ja muiden lääkkeiden välillä ei oleteta olevan yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2).

Mometasonifuroaatti:

Samanaikaisen käytön CYP3A:n estäjien kanssa, kuten kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa, odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mometasonifuroaatti:

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja mometasonifuroaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Olopatadiini:

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja nenään annetun olopatadiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen annon jälkeen (ks. kappale 5.3).

Ryaltrisia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ylitä äidille, sikiölle tai lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä. Imeväistä, jonka äiti on saanut raskausaikana kortikosteroideja, on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen lisämunuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Imetys

Mometasonifuroaatti:

Ei tiedetä, erittyykö mometasonifuroaatti ihmisen rintamaitoon.

Olopatadiini:

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet suun kautta annetun olopatadiinin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat ks. kappale 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ryaltris-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vaikutuksista hedelmällisyyteen on vain rajallisesti tietoa.

Ei ole kliinistä tutkimustietoa mometasonifuroaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mutta ei hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Olopatadiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yksittäisissä tapauksissa Ryaltrisia käytettäessä voi esiintyä huimausta, letargiaa, väsymystä ja uneliaisuutta. Näissä tapauksissa ajokyky ja koneidenkäyttökyky voi olla heikentynyt. Alkoholi voi voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin Ryaltrisin käytön aikana ilmoitetut haittavaikutukset olivat makuhäiriö (tyypillinen epämiellyttävä maku), nenäverenvuoto ja epämiellyttävä tunne nenässä.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä seurannassa. Ne on lueteltu käyttäen seuraavaa luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisyys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Elinluokka				
Infektiot			Bakterielli vaginoosi	Nielutulehdus* Ylihengitystieinfektio*
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, angioedeema, bronkospasmi ja hengenahdistus*
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus Masennus Unettomuus	
Hermosto	Makuhäiriö (epämiellyttävä maku)	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Letargia Migreeni	
Silmät			Näön hämärtyminen Kuivasilmäisyys Epämukava tunne silmässä	Kaihit* Glaukooma* Suurentunut silmänpaine*
Kuulo ja tasapainoelin			Korvakipu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto Epämukava tunne nenässä	Nenän kuivuus	Nenätulehdus Nenän limakalvon häiriö Suunielun kipu Aivastelu Nieluärsytys	Nenän väliseinämän perforaatio*
Ruoansulatuselimistö		Kuiva suu Vatsakipu Pahoinvointi	Ummetus Kipeä kieli	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys		
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteen komplikaatiot			Laseraatio	

*ilmoitettu kortikosteroidien käytön yhteydessä.

Jotkut nenään annetut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, erityisesti jos käytetään pitkäaikaisesti suuria annoksia (ks. kohta 4.4).

Kasvun hidastumista on raportoitu lapsilla, jotka ovat saaneet nenään annettuja kortikosteroideja. Kasvun hidastuminen voi olla mahdollista myös nuorilla (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Nenään annostelun yhteydessä yliannoksesta johtuvia reaktioita ei ole odotettavissa.

Ei ole tietoja vahingossa tai tahallisesti niellyistä yliannoksesta ihmisillä.

Inhalaationa tai suun kautta saadut liian suuret kortikosteroidiannokset voivat johtaa HPA-akselin toiminnan heikkenemiseen.

Ryalmtrisim vaikuttaville aineille ei ole spesifisiä vasta-aineita.

Yliannostuksen tapahtuessa aloitetaan potilaan seuranta ja tukitoimet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet, kortikosteroidit / mometasoni, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi R01AD59

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Ryalmtrisim sisältää olopatadiinihydrokloridia ja mometasonifuroaattia, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit ja joilla on synergistinen vaikutus allergisen nuhan ja rino-konjunktiviitin oireiden lievittämisessä.

Olopatadiini on tehokas selektiivinen antiallerginen aine/antihistamiini, joka vaikuttaa useilla eri mekanismeilla. Se estää histamiinin (pääasiallinen allergisen vasteen välittäjä ihmisillä) vaikutuksia.

Mometasonifuroaatti on paikallinen glukokortikoidi, jolla on paikallisia anti-inflammatorisia vaikutuksia.

On todennäköistä, että suuri osa mometasonifuroaatin antiallergisista ja anti-inflammatorisista vaikutuksista johtuu sen kyvystä estää allergisten reaktioiden välittäjäaineiden vapautumista.

Mometasonifuroaatti estää merkittävästi leukotrieenien vapautumista allergisten potilaiden leukosyyteistä. Soluviljelmässä mometasonifuroaatti esti tehokkaasti IL-1:n, IL-5:n, IL-6:n ja TNF α :n synteesiä ja vapautumista; se on myös tehokas leukotrieenien tuotannon estäjä. Lisäksi se estää erittäin tehokkaasti Th2-sytokiinien IL-4:n ja IL-5:n tuotantoa ihmisen CD4+ T-soluissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla tehdyssä allergisen nuhan tutkimuksessa (GSP 301-301 ja GSP 301-304) kaksi Ryalmtrisim-suihketta kahdesti päivässä kumpaankin sieraimen vähensi merkittävästi allergisia nenäoireita (nenän valumista, nenän tukkoisuutta, aivastelua ja nenän kutinaa) verrattuna plaseboon, olopatadiinihydrokloridiin yksinään ja mometasonifuroaattiin yksinään. Kahden kliinisen tutkimuksen tulokset on summattu alla olevissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Nenän kokonaisorepisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta 2 viikon* aikana aikuisilla ja ≥ 12 -vuotiailla nuorilla, joilla oli kausiluontoinen allerginen nuha tutkimuksessa GSP 301-301 (koko analyysijoukko)

	N	Lähtötaso	Muutos lähtötasosta	Ryaltris-hoidon vaikutuksen ero		
				LS keskiarvo	95 % CI	P-arvo [†]
Hoito (2 suihketta/sierain kahdesti päivässä)		Keskiarvo	LS keskiarvo	LS keskiarvo		
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Plasebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadiini HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometasonifuroaatti	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Taulukko 2: Nenän kokonaisorepisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta 2 viikon* aikana aikuisilla ja ≥ 12 -vuotiailla nuorilla, joilla oli kausiluontoinen allerginen nuha tutkimuksessa GSP 301-304 (koko analyysijoukko)

	N	Lähtötaso	Muutos lähtötasosta	Ryaltris-hoidon vaikutuksen ero		
				LS keskiarvo	95 % CI	P-arvo [†]
Hoito (2 suihketta/sierain kahdesti päivässä)		Keskiarvo	LS keskiarvo	LS keskiarvo		
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Plasebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	<0,001
Olopatadiini HCl	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84, -0,05)	0,028
Mometasonifuroaatti	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86, -0,08)	0,019

* Aamu- ja iltapäivän rTNSS -keskiarvo (maksimipisteet = 12) ja keskiarvo 2 viikon hoitojakson aikana.

[†] P-arvot ovat nominaalisia

CI= luottamusväli; LS= pienin neliösumma

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun annettiin toistuvasti kumpaankin sieraimen 2 suihketta Ryaltris (2400 mikrogrammaa olopatadiinia ja 100 mikrogrammaa mometasonifuroaattia) kahdesti päivässä potilaille, joilla oli kausiluontoinen allerginen nuha, olopatadiinin huippupitoisuus (C_{max} , keskiarvo \pm keskihajonta) plasmassa oli $19,80 \pm 7,01$ ng/ml ja mometasonifuroaatin $9,92 \pm 3,74$ pg/ml. Annostuksen keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC_{tau}) oli olopatadiinilla $88,77 \pm 23,87$ ng*t/ml ja mometasonifuroaattilla $58,40 \pm 27,00$ pg*t/ml. Kerta-annoksen jälkeen sekä olopatadiinin että mometasonifuroaatin mediaaniaika huippupitoisuuteen oli 1 tunti.

Farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista mometasonifuroaatin ja olopatadiinihydrokloridin välillä ei ole näyttöä.

Jakautuminen

Olopatadiinin proteiineihin sitoutumisen ilmoitettiin olevan kohtalaista, noin 55 % seerumissa ja riippumaton lääkkeen pitoisuudesta alueella 0,1–1000 ng/ml. Olopatadiini sitoutuu ensisijaisesti ihmisen seerumin albumiiniin.

Mometasonifuroaatin sitoutumisen proteiineihin *in vitro* ilmoitettiin olevan 98 % - 99 % pitoisuusalueella 5–500 ng/ml.

Biotransformaatio

Mahdollisesti nielty ja imeytynyt pieni annos mometasonifuroaattia käy läpi huomattavan alkureitin aineenvaihdunnan maksassa.

Olopatadiini ei metaboloitu laajasti. Kahden metaboliitin, mono-desmetyylin ja N-oksidin pieniä pitoisuuksia on havaittu virtsassa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että olopatadiini ei estä metabolisia reaktioita, joihin osallistuvat sytokromi P-450-isoentsyymit 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Nämä tulokset osoittavat, että olopatadiinilla ei todennäköisesti ole metabolisia yhteisvaikutuksia muiden samaan aikaan annettujen vaikuttavien aineiden kanssa.

Eliminaatio

Imeytynyt mometasonifuroaatti metaboloituu suurelta osin ja metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen. Nenään annetun mometasonifuroaatin puoliintumisaika plasmassa oli terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä noin 18–20 tuntia.

Suun kautta otetun olopatadiinin farmakokineettisissä tutkimuksissa olopatadiinin puoliintumisaika plasmassa oli noin 8–12 tuntia, ja eliminaatio tapahtui pääasiassa munuais erityyksen kautta. Noin 60–70 % annoksesta erittyi virtsaan aktiivisena aineena.

Nenään annetun olopatadiinin puoliintumisaika plasmassa oli terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä noin 6–7 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Olopatadiini:

Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkittävästi olopatadiinin farmakokinetiikkaan, koska se erittyy ensisijaisesti muuttumattomana virtsaan (ks. kohta 4.2).

Mometasonifuroaatti:

Tutkimuksessa, jossa aikuisille, joilla oli lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoiminta, annettiin hengitettävää mometasonifuroaattia, osoitettiin, että mometasonifuroaatin huippupitoisuudet plasmassa näyttävät lisääntyvän maksan vajaatoiminnan vaikeuden myötä, mutta mitattavien pitoisuuksien määrä oli kuitenkin vähäinen (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Olopatadiini:

Koska olopatadiini erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan, munuaisten vajaatoiminta muuttaa olopatadiinin farmakokinetiikkaa siten, että potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen kreatiinipuhdistuma 13,0 ml/min), $AUC_{0-\infty}$ oli 8-kertainen verrattuna terveisiin aikuisiin. Kun hemolyysipotilaille (ei virtsaneritystä) annettiin 10 mg annos suun kautta, olopatadiinin pitoisuudet plasmassa olivat merkittävästi alhaisempia hemodialyysipäivinä kuin päivinä ilman hemodialyysia, mikä viittaa siihen, että olopatadiini poistuu hemodialyysissä.

Mometasonifuroaatti:

Koska virtsaan erittymisellä on hyvin pieni osuus mometasonifuroaatin kokonaispuhdistumassa, ei munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta mometasonifuroaatin farmakokinetiikkaan ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Tutkimukset, joissa verrattiin suun kautta otettujen olopatadiinin 10 mg annosten farmakokinetiikkaa nuorilla (keski-ikä 21 vuotta) ja iäkkäillä (keski-ikä 74 vuotta), eivät osoittaneet merkitseviä eroja plasman pitoisuuksissa (AUC), proteiineihin sitoutumisessa tai muuttumattoman kanta-aineen ja metaboliittien erittymisessä virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Olopatadiini:

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläintutkimuksissa on todettu olopatadiinin vähentävän jälkeläisten kasvua, kun imettäville emoille annettiin systeemisesti olopatadiinia huomattavasti suurempina annoksina kuin mitä suositellut maksimaaliset intranasaaliset annokset tuottavat ihmisille. Suun kautta annetun olopatadiinin on todettu erittyvän maitoon rotilla.

Mometasonifuroaatti:

Erityisesti mometasonifuroaatista johtuvia toksisia vaikutuksia ei ole osoitettu. Kaikki havaitut vaikutukset ovat tyypillisiä tälle lääkeaineryhmälle ja liittyvät glukokortikoidien farmakologisiin vaikutuksiin.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että mometasonifuroaatilla ei ole androgeenista, antiandrogeenista, estrogeenista tai antiestrogeenista vaikutusta, mutta sillä on muiden glukokortikoidien tavoin jonkin verran antiuterotrofista vaikutusta ja se hidastaa kohdunsuun avautumista eläinmalleissa suurilla suun kautta annetuilla 56 mg/kg/vrk:n ja 280 mg/kg/vrk:n annoksilla.

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaatilla oli klastogeeninen vaikutus *in vitro* suurina pitoisuuksina. Terapeuttisia annoksia käytettäessä ei kuitenkaan ole odotettavissa mutageenisia vaikutuksia.

Lisääntymistutkimuksissa ihon alle annettu 15 mikrogrammaa/kg mometasonifuroaattia pidensi tiineyttä sekä pitkitti ja vaikeutti synnytystä, mihin liittyi elonjääneiden vastasyntyneiden määrän väheneminen ja syntymäpainon aleneminen tai sen nousun hidastuminen. Mometasonifuroaatilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen.

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaatti on teratogeeninen jrsijöille ja kaniineille. Todettuja vaikutuksia ovat napatyrä rotilla, suulakihalkio hiirillä ja sappirakon ageneesi, napatyrä ja koukistuneet etukäpälät kaniineilla. Esiintyi myös eläinten tiineydenaikaista painonnousun vähenemistä ja vaikutusta sikiön kasvuun (sikiön paino aleni ja/tai luutumisen hidastui) rotilla, kaniineilla ja hiirillä sekä jälkeläisten elonjäänti heikentyi hiirillä.

Inhaloitavan mometasonifuroaatin (aerosoli, jossa on CFC-yhdisteitä ponnekaasuna ja pinta-aktiivisena aineena) karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla 0,25–2,0 mikrogrammaa/l:n pitoisuuksina 24 kuukauden pituisissa tutkimuksissa. Tutkimuksessa havaittiin tyypillisiä glukokortikoidivaikutuksia, mukaan lukien useita ei-neoplastisia leesioita. Tilastollisesti merkitsevää annos-vaste-suhdetta ei havaittu tutkituissa kasvaintyypeissä.

Ryaltris nenäsumute

Toistuvan annon toksisuustutkimuksessa, jossa rotat saivat Ryaltrisia intranasaalisesti enintään 13 viikkoa, ei todettu uusia haittavaikutuksia verrattuna yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti (E 339)
Karmelloosinatrium (E 466)
Natriumkloridi
Bentsalkoniumkloridi
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80 (E 433)
Suolahappo (E 507)
Natriumhydroksidi (E 524)
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Säily avattuna (ensimmäisen avaamisen jälkeen): 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Nenäsumute on pakattu valkoiseen HDPE-pulloon, jossa on määrätyn sumuteannoksen antava manuaalinen polypropyleenipumppu-annostelulaite. Laitteessa on violetti HDPE-suojakorkki.

Pakkauskoot:

Yksi 20 ml pullo, jossa on 56 annosta,
Yksi 20 ml pullo, jossa on 120 annosta,
Yksi 30 ml pullo, jossa on 240 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr 37787

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.05.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.07.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla, www.fimea.fi.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ryaltris 25 mikrogram / dos + 600 mikrogram / dos nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En levererad dos (puffen som avges vid sprayning) innehåller mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 25 mikrogram mometasonfuroat och olopatadinhydroklorid motsvarande 600 mikrogram olopatadin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dos innehåller 0,02 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension.

Vit, homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ryaltris är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre för behandling av måttliga till svåra nasala symtom i samband med allergisk rinit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Vanlig rekommenderad dos är två puffar i vardera näsborre två gånger dagligen (morgon och kväll).

Barn under 12 år

Ryaltris rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte har fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för denna åldersgrupp.

Nedsatt av njur- och leverfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Ingen dosjustering förväntas dock krävas för dessa patientgrupper med hänsyn till de aktiva substansernas absorption, metabolism och eliminering (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Ryaltris är endast avsett för nasal användning.

Före administrering av den första dosen, skaka flaskan väl och pumpa 6 gånger (tills en jämn spray avges). Om pumpen inte använts på 14 dagar eller längre, aktivera den igen med två pumpningar tills en jämn spray ses, innan nästa användning.

Skaka behållaren i minst 10 sekunder före varje användning. Efter användning av sprayen, torka noggrant av sprayspetsen med en ren näsduk eller pappershandduk och sätt tillbaka skyddslocket, för att undvika att sprayspetsen blockerar. Flaskan ska kasseras efter att de på etiketterna angivna antalet doser har getts eller efter 2 månader efter första användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ryaltris ska inte användas om det föreligger en obehandlad lokal infektion i näslemhinnan, såsom herpes simplex.

På grund av kortikosteroiders hämmande effekter på sårhäkning ska patienter som nyligen genomgått nasalkirurgi eller trauma inte använda nasala kortikosteroider förrän läkning har skett.

4.4 Varningar och försiktighet

Lokala nasala effekter

Fall av nasala sår och nässeptumperforation har rapporterats hos patienter efter intranasal applicering av antihistaminer.

Fall av nässeptumperforation har rapporterats efter intranasal applicering av kortikosteroider.

Patienter som använder Ryaltris i flera månader eller längre ska regelbundet undersökas med avseende på eventuella förändringar i näslemhinnan.

Ryaltris rekommenderas inte vid nässeptumperforation (se avsnitt 4.8).

Fall av epistaxis har rapporterats hos patienter efter intranasal applicering av antihistaminer och kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier med intranasalt administrerat mometasonfuroat, har utveckling av lokala infektioner med *Candida albicans* i näsa och svalg inträffat. Lämplig lokal behandling och avbrytande av behandling med Ryaltris kan krävas om en sådan infektion utvecklas.

Patienter som använder Ryaltris i flera månader eller längre ska regelbundet undersökas med avseende på eventuella tecken på candida-infektion eller andra tecken på biverkningar på näslemhinnan.

Synrubbningar

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal (innefattande intranasal) användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker till synrubbningarna. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive fall av väsande andning, kan inträffa efter intranasal administrering av mometasonfuroatmonohydrat. Avbryt behandling med Ryaltris om sådana reaktioner uppkommer (se avsnitt 4.8).

Immunsuppression

Personer som använder immunsupprimerande läkemedel, såsom kortikosteroider, är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Vattkoppor och mässling kan t ex ha mer allvarlig eller till och med dödlig utgång hos känsliga barn eller vuxna som använder kortikosteroider. Hos barn eller vuxna som inte haft dessa sjukdomar eller blivit vaccinerade ska särskild försiktighet iaktas för att undvika exponering. Hur dos, administreringsväg och längd av kortikosteroidadministrering påverkar risken för att utveckla spridd infektion är inte känt.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet eller inte alls hos patienter med aktiva eller latenta tuberkulösa infektioner i luftvägarna, obehandlade lokala eller systemiska svamp- eller

bakterieinfektioner, systemiska virus- eller parasitinfektioner eller okulär herpes simplex, på grund av risken för förvärrande av dessa infektioner.

Systempåverkan med kortikosteroider

Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarkssuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska och beteendemässiga effekter innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

När intranasala steroider används vid högre doser än rekommenderat, eller hos känsliga individer vid rekommenderade doser, kan systemiska kortikosteroideffekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppträda. Om sådana inträffar ska Ryaltris trappas ut långsamt enligt gängse procedurer för att avbryta oral kortikosteroidbehandling. Samtidig användning av intranasala kortikosteroider med andra inhalerade kortikosteroider kan öka risken för tecken och symtom på hyperkortisolism och/eller suppression av HPA-axeln.

Om det finns evidens för att använda högre doser än de rekommenderade ska tillägg av systemisk kortikosteroidbehandling övervägas under perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Ersättning av en systemisk kortikosteroid med en topisk kortikosteroid kan åtföljas av tecken på binjurebarksinsufficiens, och vissa patienter kan uppleva utsättningsymtom (t ex led- och/eller muskelsmär, utmattnings och depression). Patienter som tidigare långtidsbehandlats med systemiska kortikosteroider och överförs till topiska kortikosteroider ska monitoreras noggrant med avseende på akut binjurebarksinsufficiens som svar på stress. Hos patienter med astma eller andra kliniska tillstånd som kräver långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider, kan en alltför snabb dosminskning av systemiska kortikosteroider orsaka svåra exacerbationer av deras symtom.

Somnolens

Liksom andra antihistaminer kan olopatadin orsaka somnolens hos samma patienter då de absorberas systemiskt.

Patienter ska avrådas från att utföra riskfyllda arbeten som kräver fullständig mental vakenhet och motorisk koordination, såsom handhavande av maskiner och att köra motorfordon, efter administrering av Ryaltris. Samtidig användning av Ryaltris med alkohol eller andra substanser som dämpar det centrala nervsystemet ska undvikas då ytterligare sänkning av vakenhetsgraden samt försämring av centrala nervsystemets funktion kan inträffa.

Somnolens har rapporterats efter administrering av Ryaltris i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Antihistamineffekter

Samtidig användning av olopatadin (t ex ögondroppar) eller andra antihistaminläkemedel som administreras nasalt, okulärt eller oralt kan öka risken för antihistaminerga biverkningar.

Pediatrik population

Det rekommenderas att regelbundet kontrollera längden hos barn som under lång tid behandlas med nasala kortikosteroider. Om tillväxttakten avtar, ska behandlingen ses över med avsikt att, om möjligt, minska den nasala kortikosteroiddosen till den lägsta dos där effektiv kontroll av symtom upprätthålls. Remittering till pediatriker bör också övervägas.

Hjälpämnen:

Ryaltris innehåller 0,02 mg bensalkoniumklorid per puff. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Ryaltris.

Eventuella interaktioner av kombinationen olopatadin och mometasonfuroat förväntas återspegla interaktionerna av substanserna tagna individuellt, då ingen farmakokinetisk interaktion mellan olopatadin och mometasonfuroat har observerats när kombinationen administrerats.

Olopatadin:

Inga interaktioner mellan olopatadin och andra läkemedel förväntas (se avsnitt 5.2).

Mometasonfuroat:

Samtidig behandling med CYP3A hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter observeras avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Mometasonfuroat:

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av mometasonfuroat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Olopatadin:

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av intranasalt olopatadin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se avsnitt 5.3).

Ryaltris ska inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan för modern uppväger den potentiella risken för modern, fostret eller spädbarnet. Spädbarn födda av mödrar som erhållit kortikosteroider under graviditeten ska noga observeras med avseende på hypoadrenalism.

Amning

Mometasonfuroat:

Det är okänt om mometasonfuroat utsöndras i bröstmjölks.

Olopatadin:

Tillgängliga data på djur har påvisat utsöndring av olopatadin i bröstmjölks efter oral administrering (för detaljer se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ryaltris efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns endast begränsade data avseende fertilitet.

Det saknas kliniska data angående effekten av mometason på fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet men ingen effekt på fertilitet.

Det saknas kliniska data avseende effekten av olopatadin på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I isolerade fall kan yrsel, håglöshet, trötthet och somnolens förekomma då Ryaltris används. I dessa fall kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats. Alkohol kan förstärka denna effekt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna under användning med Ryaltris var dysgeusi (en substansspecifik oangenäm smak), epistaxis och obehag i näsan.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföring och frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Klassificering av organsystem				
Infektioner och infestationer			Bakteriell vaginos	Faryngit* Övre luftvägsinfektion*
Immunsystemet				Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioedem, bronkospasm och dyspné*
Psykiska störningar			Ångest Depression Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (oangenäm smak)	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Letargi (håglöshet) Migrän	
Ögon			Dimsyn Torra ögon Obehag i ögonen	Katarakt* Glaukom* Ökat intraokulärt tryck *
Öron och balansorgan			Öronvärk	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis Obehag i näsan	Torrhet i näsan	Inflammation i näsan Nässlemhinnebesvär Smärta i mun och svalg Nysningar Irritation i halsen	Näseseptum-perforation*
Magtarmkanalen		Muntorrhet Buksmärta Illamående	Förstoppning Öm tunga	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Laceration (rivsår)	

*rapporterad vid användning av kortikosteroider.

Systemeffekter av vissa nasala kortikosteroider kan inträffa, i synnerhet när de administreras vid höga doser under lång tid (se avsnitt 4.4).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som får nasala kortikosteroider. Hämmad längdtillväxt kan även förekomma hos ungdomar (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid nasal administrering förväntas inga överdoseringsreaktioner.

Det finns inga tillgängliga patientdata avseende oavsiktligt eller avsiktligt peroralt intag.

Inhalation eller oral administrering av överdrivna kortikosteroiddoser kan leda till undertryckande av HPA-axelns funktion.

Det finns inga kända specifika antidoter mot de aktiva substanserna i Ryaltris.

I fall av överdosering ska lämplig monitorering och stödjande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Slemhinneavsvällande medel och andra nasala preparationer för lokal användning, kortikosteroider/mometason, kombinationer, ATC-kod: R01AD59

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Ryaltris innehåller olopatadinhydroklorid och mometasonfuroat, som har olika verkningsmekanismer och visar synergistiska effekter när det gäller förbättring av symtom på allergisk rinit och rinokonjunktivit.

Olopatadin är en potent selektiv antiallergen/antihistaminerg substans som utövar sin effekt genom flera distinkta verkningsmekanismer. Olopatadin är en histaminantagonist (histamin är den primära mediators för allergiska reaktioner hos människor).

Mometasonfuroat är en topisk glukokortikosteroid med lokala anti-inflammatoriska egenskaper.

De antiallergiska och antiinflammatoriska egenskaperna hos mometasonfuroat beror troligen till stor del på dess förmåga att hämma frisättningen av ämnen som förmedlar allergiska reaktioner.

Mometasonfuroat har en signifikant hämmande effekt på frisättningen av leukotriener från leukocyter hos allergiska patienter. I cellkultur hämmar mometasonfuroat mycket potent syntesen och frisättningen av IL-1, IL-5, IL-6 och TNF α . Det är också en potent hämmare av leukotrienproduktion. Dessutom är det en extremt potent hämmare av produktionen av Th2-cytokinerna IL-4 och IL-5 från humana CD4+ T-celler.

Klinisk effekt och säkerhet

I två kliniska studier (GSP 301-301 och GSP 301-304) på vuxna och barn 12 år och äldre med allergisk rinit, förbättrade två puffar av Ryaltris i vardera näsborre två gånger dagligen signifikant nasala symtom (innefattande rinorré, nästäppa, nysningar och klåda i näsan) jämfört med placebo, olopatadinhydroklorid ensamt och mometasonfuroat ensamt. Resultaten av de två kliniska studierna är sammanfattade i Tabell 1 och Tabell 2 nedan.

Tabell 2: Genomsnittlig förändring från baslinjen av reflekterande totala nasala symtampoäng (rTNSS) över två veckor* hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år med säsongsbunden allergisk rinit i studie GSP 301-301 (fullständig analys uppsättning)

Behandling (2 puffar/näsborre två gånger dagligen)	N	Baslinje	Förändring från baslinje	Ryaltris skillnad i behandlings effekt		
		Medelvärde	LS medelvärde	LS medelvärde	95% KI	P-värde†
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadinhydroklorid	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometasonfuroat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Tabell 2: Genomsnittlig förändring från baslinjen av reflekterande totala nasala symtampoäng (rTNSS) över två veckor* hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år med säsongsbunden allergisk rinit i studie GSP 301-304 (fullständig analys uppsättning)

Behandling (2 puffar/näsborre två gånger dagligen)	N	Baslinje	Förändring från baslinje	Ryaltris skillnad i behandlings effekt		
		Medelvärde	LS medelvärde	LS medelvärde	95% KI	P-värde†
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	<0,001
Olopatadinhydroklorid	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84, -0,05)	0,028
Mometasonfuroat	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86, -0,08)	0,019

* Medeltal AM (ante meridium) och PM (post meridium) rTNSS för varje dag (högsta möjliga poäng = 12) och medeltal för behandlingsperioden på två veckor.

† P-värden är nominella

KI= konfidensintervall; LS= least square (minsta kvadratmetoden)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad intranasal administrering med 2 puffar per näsborre av Ryaltris (2400 mikrogram olopatadin och 100 mikrogram mometasonfuroat) två gånger dagligen hos patienter med säsongsbunden allergisk rinit, var den genomsnittliga (± standardavvikelse) maximala plasmaexponeringen (C_{max}) 19,80 ± 7,01 ng/ml för olopatadin och 9,92 ± 3,74 pg/ml för mometasonfuroat. Den genomsnittliga exponeringen över doseringsregimen (AUC_{tau}) var 88,77 ± 23,87 ng*timme/ml för olopatadin och 58,40 ± 27,00 pg*hr/ml för mometasonfuroat. Mediantid till maximal plasmaexponering från en singeldos var 1 timme för både olopatadin och mometasonfuroat.

Det finns ingen evidens för farmakokinetiska interaktioner mellan mometasonfuroat och olopatadin hydroklorid.

Distribution

Olopatadins proteinbindning rapporterades som måttlig vid ca 55% i humant serum och oberoende av läkemedelskoncentration i intervallet 0,1 till 1000 ng/ml. Olopatadin binder huvudsakligen till humant serumalbumin.

Mometasonfuroats proteinbindning *in vitro* rapporterades vara 98% till 99% i koncentrationsintervallet 5 till 500 ng/ml.

Metabolism

Den lilla mängd mometasonfuroat som eventuellt sväljs och absorberas genomgår en omfattande hepatisk första-passagemetabolism.

Olopatadin metaboliseras inte i nämnvärd utsträckning. Två metaboliter, mono-desmetyl och N-oxid, detekterades i låga nivåer i urinen.

In vitro-studier har visat att olopatadin inte hämmade metabola reaktioner som involverar cytokrom P-450 isoenzymerna 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4. Dessa resultat tyder på att olopatadin sannolikt inte ger upphov till metabola interaktioner med andra samtidigt administrerade substanser.

Eliminering

Absorberat mometasonfuroat genomgår en omfattande metabolism och metaboliterna utsöndras i urin och galla. Efter nasal administrering var mometasonfuroats halveringstid i plasma 18 till 20 timmar hos friska frivilliga försökspersoner.

I en oral farmakokinetistudie var olopatadins halveringstid i plasma ca 8-12 timmar och eliminationen skedde huvudsakligen genom renal utsöndring. Ca 60-70% av dosen återfanns i urinen som aktiv substans.

Efter nasal administration, var olopatadins halveringstid i plasma ca 6-7 timmar hos friska frivilliga försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

Olopatadin:

Ingen kliniskt relevant effekt avseende nedsatt leverfunktion förväntas avseende olopatadins farmakokinetik eftersom den huvudsakligen utsöndras oförändrad via urinen (se avsnitt 4.2).

Mometasonfuroat:

En studie med inhaled mometasonfuroat hos vuxna med mild, måttlig eller grav nedsättning av leverfunktionen har visat att toppkoncentrationen av mometasonfuroat i plasma verkar öka med svårighetsgraden av leverfunktionsnedsättningen. Antalet detekterbara nivåer var dock få (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Olopatadin:

Eftersom olopatadin utsöndras via urinen, huvudsakligen som oförändrad aktiv substans, ändrar nedsatt njurfunktion olopatadins farmakokinetik med åttafalt högre $AUC_{0-\infty}$ i plasma hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (medelvärde för kreatinin-clearance på 13,0 ml/min) jämfört med friska vuxna. Efter en 10 mg oral dos hos patienter som genomgick hemodialys (utan någon urinutsöndring), var plasmakoncentrationerna av olopatadin signifikant lägre på dagen för hemodialys än på dag utan hemodialys, vilket tyder på att olopatadin kan avlägsnas med hemodialys.

Mometasonfuroat:

På grund av att urinutsöndringen bidrar i så ringa grad till den totala elimineringen av mometasonfuroat, har effekterna av nedsatt njurfunktion på mometasonfuroats farmakokinetik inte undersökts (se avsnitt 4.2)

Äldre

Studier som jämförde farmakokinetiken av en 10 mg oral dos av olopatadin hos unga (medelålder 21 år) och äldre (medelålder 74 år) visade inga signifikanta skillnader i plasmakoncentrationer (AUC), proteinbinding eller urinutsöndring av oförändrad moderssubstans och metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Olopatadin:

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier har visat på minskad tillväxt hos diande ungar där moderdjuret fått systemiska doser av olopatadin som vida överstiger maximalt rekommenderade intranasala doser för människa. Olopatadin har spårats i mjölken hos diande råttor efter oral administrering.

Mometasonfuroat:

Inga toxikologiska effekter som är unika för mometasonfuroat visades. Alla observerade effekter är typiska för denna terapeutiska grupp och är relaterade till förstärkta farmakologiska effekter av glukokortikoider.

Prekliniska studier visar att mometasonfuroat saknar androgen, antiandrogen, östrogen eller antiöstrogen aktivitet, men i likhet med andra glukokortikoider, uppvisar det effekt på uterus och försenar vaginalöppning i djurmodeller vid höga orala doser på 56 mg/kg/dag och 280 mg/kg/dag.

I likhet med andra glukokortikoider, visade mometasonfuroat en klastogen potential *in vitro* vid höga koncentrationer. Däremot kan inga mutagena effekter förväntas vid terapeutiskt relevanta doser.

Studier avseende reproduktionseffekter med subkutan mometasonfuroat, på 15 mikrogram/kg visade förlängd dräktighet och långvarig och svår förlossning med en minskning av antalet överlevande och minskning av kroppsvikt eller minskad viktökning hos avkomman. Det visades ingen effekt på fertiliteten.

Liksom andra glukokortikoider framkallar mometasonfuroat fosterskador hos gnagare och kaniner. Effekter som setts är navelbräck hos råttor, gomspalt hos möss och gallblåseagenes, navelbräck och böjda framtassar hos kaniner. Det förekom även minskningar i maternell viktökning, effekter på fostertillväxt (lägre fostervikt och/eller försenad benbildning) hos råttor, kaniner och möss, samt en reducerad överlevnad för avkomman hos möss.

Den karcinogena potentialen hos inhalerat mometasonfuroat (aerosol med CFC-drivmedel och surfaktant) i koncentrationer mellan 0,25 och 2,0 mikrogram/l studerades i 24-månaders försök på möss och råttor. Typiska glukokortikoid-relaterade effekter, inklusive flera icke-neoplastiska skador observerades. Inga statistiskt signifikanta dos-responsförhållanden detekterades för de tumörtyper som observerades.

Ryaltris nässpray

En toxicitetsstudie hos råttor som fick upprepade intranasala doser i upp till 13 veckor med Ryaltris visade inte på några nya biverkningar i jämförelse med de individuella komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Dibasiskt natriumfosfatheptahydrat (E339)
Karmellosnatrium (E466)
Natriumklorid
Bensalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)
Saltsyra (E507)
Natriumhydroxid (E524)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första användning: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nässprayen tillhandahålls i en vit flaska av HDPE. Flaskan är försedd med en dosreglerad manuell spraypump av polypropen. Ovanpå sitter ett lila skyddslock av HDPE.

Förpackningsstorlekar:

1 20 ml-flaska med 56 doser,

1 20 ml-flaska med 120 doser,

1 30 ml flaska med 240 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37787

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.05.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.07.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi