

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal, suspensie

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză eliberată (doza eliberată de pulverizator) conține furoat de mometazonă monohidrat, echivalent cu furoat de mometazonă 25 micrograme și clorhidrat de olopatadină, echivalent cu olopatadină 600 micrograme.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pulverizare conține clorură de benzalconiu 0,02 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie

Suspensie omogenă, de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

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

##### Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani

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

##### Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

##### Insuficiența hepatică și renală

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

### **Mod de administrare**

Pentru administrare nazală.

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte nazale locale

La unii pacienți care au utilizat antihistaminice cu administrare intranasală au fost raportate cazuri de ulceratii nazale și perforații de sept nazal.

Au fost raportate cazuri de ulceratii nazale și perforații de sept nazal după administrarea intranasală a corticosteroizilor.

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

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

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

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

#### Tulburări de vedere

În urma utilizării sistemice și topice (inclusiv intranasale) a corticosteroizilor pot fi raportate tulburări de vedere. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, acesta trebuie să se adreseze unui medic oftalmolog pentru determinarea cauzelor

posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare precum corioretinita seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea de corticosteroizi cu administrare sistemică și topică.

#### Reacții de hipersensibilitate

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

#### Imunosupresie

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

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

#### Efectele sistemice ale tratamentului cu corticosteroizi

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

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

În cazul în care există dovezi pentru utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate, acoperirea suplimentară cu corticosteroizi cu utilizare sistemică trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres sau în caz de chirurgie elective.

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

#### Somnolență

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

Pacienții trebuie avertizați să nu se angajeze în ocupații periculoase care necesită vigilență mentală completă și coordonare motorie, cum sunt folosirea utilajelor sau conducerea unui vehicul, după administrarea Ryaltris. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Ryaltris cu alcool sau alte inhibitoare ale sistemului nervos central (SNC), deoarece pot apărea reduceri suplimentare ale vigilenței și afectarea suplimentară a performanței SNC.

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

#### Efectele antihistaminice

Utilizarea concomitentă cu olopatadină (de exemplu, sub formă de picături oftalmice) sau cu alte medicamente antihistaminice cu administrare nazală, oftalmică sau orală poate crește riscul de efecte adverse antihistaminice.

#### Copii și adolescenți

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

#### Excipienți

Ryaltris conține clorură de benalconiu 0,02 mg per fiecare pulverizare. Clorura de benalconiu poate cauza iritație sau inflamație nazală, în special după utilizarea pe termen lung.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Ryaltris.

Orice interacțiuni medicamentoase ale combinației de olopatadină și furoat de mometazonă sunt de așteptat să fie similare cu cele ale componentelor utilizate în monoterapie, deoarece nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică între olopatadină și furoat de mometazonă, atunci când sunt administrate în combinație.

#### *Olopatadină:*

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

#### *Furoat de mometazonă:*

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

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

##### *Furoat de mometazonă:*

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

##### *Olopatadină:*

Nu sunt disponibile sau sunt disponibile date limitate referitoare la utilizarea olopatadinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ryaltris nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește orice risc potențial matern, fetal sau neonatal. Copiii ale căror mame au utilizat corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie monitorizați cu atenție pentru hipoadrenalism.

#### Alăptarea

*Furoat de mometazonă:*

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

*Olopatadină:*

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

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

#### *Fertilitatea*

Sunt disponibile date limitate referitoare la fertilitate.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul furoatului de mometazonă asupra fertilității. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, fără efecte asupra fertilității.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul olopatadinei asupra fertilității.

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

<b>Frecvență</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Aparate, organe și sisteme</b>				
Infecții și infestări			Vaginoză bacteriană	Faringită* Infecții ale tractului respirator superior*
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice, angioedem,

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

\* Raportate după utilizarea corticosteroizilor

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

Întârzierea creșterii a fost raportată la copiii tratați cu corticosteroizi cu utilizare nazală. Întârzierea creșterii poate fi posibilă și la adolescenți (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu sunt așteptate reacții de supradozaj în cazul administrării pe cale nazală.

Nu sunt disponibile date referitor la supradozajul prin ingestie accidentală sau deliberată la om.

Inhalarea sau administrarea orală a dozelor crescute de corticosteroizi poate determina supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal.

Nu se cunoaște antidot specific pentru substanțele active din compoziția Ryaltris.

În caz de supradozaj, este necesară monitorizarea pacientului și implementarea măsurilor de suport.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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

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

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

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

#### Eficacitatea și siguranța clinică

În 2 studii clinice (GSP 301-301 și GSP 301-304) efectuate la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste cu rinită alergică, Ryaltris administrat sub formă de 2 pulverizări în fiecare nară, de două ori pe zi a îmbunătățit simptomele nazale (care cuprind rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală), în comparație cu placebo, clorhidrat de olopatadină în monoterapie și furoat de mometazonă în monoterapie. Debutul acțiunii a fost observat în decurs de 15 minute, fiind definit ca primul punct de timp după inițierea tratamentului în care Ryaltris a demonstrat o modificare semnificativă din punct de vedere statistic și relevantă din punct de vedere clinic față de valoarea inițială a scorului total instantaneu al simptomelor nazale (care cuprinde rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală), comparativ cu placebo. Rezultatele celor două studii clinice sunt rezumate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 de mai jos.

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

	N	Valoarea inițială	Modificarea față de valoarea inițială	Efectul tratamentului cu Ryaltris		
				Diferența		
Tratament (2 pulverizări/nară de două ori pe zi)		Mediana	Mediana LS	Mediana LS	Î 95%	Valoarea p <sup>†</sup>
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadină HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometazonă furoat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

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

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

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

† Valorile p sunt nominale

Î= interval de încredere; LS= media celor mai mici pătrate;

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea intranasală repetată de 2 pulverizări de Ryaltris în fiecare nară (2400 micrograme de olopatadină și 100 micrograme de furoat de mometazonă) de două ori pe zi la pacienții cu rinită alergică sezonieră, expunerea plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) medie ( $\pm$  deviație standard) a fost de  $19,80 \pm 7,01$  ng/ml pentru olopatadină și de  $9,92 \pm 3,74$  pg/ml pentru furoat de mometazonă, iar expunerea medie la schema terapeutică ( $ASC_{tau}$ ) a fost de  $88,77 \pm 23,87$  ng x oră/ml pentru olopatadină și de

58,40 ± 27,00 pg x oră/ml pentru furoat de mometazonă. Timpul mediu de expunere maximă după utilizarea unei doze unice fost de 1 oră atât pentru olopatadină, cât și pentru furoat de mometazonă.

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

#### Distribuție

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

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

#### Metabolizare

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

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

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

#### Eliminare

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

În studiile farmacocinetice cu administrare orală, timpul de înjumătățire plasmatică al olopatadinei a fost de aproximativ 8 până la 12 ore, iar eliminarea a fost în principal prin excreție renală. Aproximativ 60-70% din doză a fost recuperată în urină ca substanță activă.

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

#### Insuficiență hepatică

##### *Olopatadină:*

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

##### *Furoat de mometazonă:*

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

#### Insuficiență renală

##### *Olopatadină:*

Deoarece olopatadina este excretată în principal în urină, ca substanță activă nemodificată, afectarea funcției renale modifică farmacocinetica olopatadinei cu ASC<sub>0-∞</sub> plasmatică de 8 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (media clearance-ului creatininei de 13,0 ml / minut), în comparație cu adulții

sănătoși. După o administrare orală a unei doze de 10 mg la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă (fără a lua în calcul eliminarea urinară), concentrațiile plasmatiche de olopatadină au fost semnificativ mai scăzute în ziua cu ședință de hemodializă decât în ziua fără ședință de hemodializă, sugerând că olopatadina poate fi îndepărtată prin hemodializă.

*Furoat de mometazonă:*

Pe baza contribuției foarte scăzute a căii urinare la eliminarea totală a furoatului de mometazonă din organism, efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii furoatului de mometazonă nu au fost investigate (vezi pct. 4.2).

*Vârșnici*

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

*Olopatadină:*

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

Studiile la animale au arătat o creștere redusă a puilor alăptați de femele cărora li se administrează sistemic doze de olopatadină mult mai mari decât doza maximă recomandată pentru utilizarea intranasală la om. După administrarea orală, olopatadina a fost detectată în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

*Furoat de mometazonă:*

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

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

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

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

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

întârziere a osificării) la șobolan, iepure și șoarece, și scădere a ratei de supraviețuire a puilor la șoarece.

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

#### *Ryaltris spray nazal*

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

#### Evaluarea riscurilor de mediu (ERA)

Studiile de evaluare a riscurilor pentru mediu au arătat că furoatul de mometazonă poate prezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi și pct. 6.6)

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

Mărimi de ambalaj:

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

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

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct 5.3).  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ**

16648/2026/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2026

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2026