

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RYALTRIS 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine abgegebene Dosis (die aus dem Nasenstück freigesetzte Dosis) enthält Mometasonfuroat-Monohydrat entsprechend 25 Mikrogramm Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid entsprechend 600 Mikrogramm Olopatadin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein Sprühstoß enthält 0,02 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension.
Weiße, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RYALTRIS Nasenspray wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Die übliche empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends).

Kinder unter 12 Jahren

RYALTRIS Nasenspray wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor. Aufgrund der Resorption, Metabolisierung und Elimination der Wirkstoffe (siehe Abschnitt 5.2) ist allerdings nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist.

Art der Anwendung

RYALTRIS Nasenspray ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt.

Vor der ersten Anwendung muss der Behälter gut geschüttelt und die Dosierpumpe 6-mal betätigt werden (bis ein gleichmäßiger Sprühnebel abgegeben wird). Wird die Dosierpumpe über mindestens 14 Tage nicht verwendet, ist vor der nächsten Anwendung ein erneutes Vorbereiten durch 2-maliges Pumpen erforderlich, bis ein gleichmäßiger Sprühnebel abgegeben wird.

Vor jedem Gebrauch den Behälter mindestens 10 Sekunden lang schütteln. Nach jeder Anwendung des Sprays die Sprühdüse mit einem sauberen Taschentuch oder Papiertuch vorsichtig abwischen und die Schutzkappe wieder aufsetzen, um ein Verstopfen der Sprühdüse zu vermeiden. Die Flasche ist nach der deklarierten Anzahl von Sprühstößen oder 2 Monate nach Anbruch zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

RYALTRIS Nasenspray darf nicht angewendet werden, wenn eine unbehandelte lokalisierte Infektion im Bereich der Nasenschleimhaut, wie z. B. Herpes simplex, vorliegt.

Aufgrund der hemmenden Wirkung von Corticosteroiden auf die Wundheilung dürfen Patienten nach vor kurzem erfolgten Nasenoperationen oder -verletzungen bis zur Ausheilung Corticosteroide nicht nasal anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lokale nasale Wirkungen

Nach intranasaler Applikation von Antihistaminika wurde über Nasengeschwüre und Perforationen der Nasenscheidewand berichtet.

Nach intranasaler Applikation von Corticosteroiden wurde über Perforationen der Nasenscheidewand berichtet.

Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit RYALTRIS Nasenspray erhalten, sind in regelmäßigen Abständen auf etwaige Veränderungen der Nasenschleimhaut zu untersuchen.

Die Anwendung von RYALTRIS Nasenspray wird beim Vorliegen einer Perforation der Nasenscheidewand nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Nach intranasaler Applikation von Antihistaminika und Corticosteroiden wurde über Epistaxis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien mit intranasal angewendetem Mometasonfuroat kam es zur Entwicklung lokalisierter Infektionen der Nase und des Rachenraumes mit *Candida albicans*. Entwickelt sich eine solche Infektion, kann eine angemessene lokale Therapie sowie das Absetzen der Behandlung mit RYALTRIS Nasenspray erforderlich werden. Patienten, die eine mehrmonatige oder längere

Therapie mit RYALTRIS Nasenspray erhalten, sind in regelmäßigen Abständen auf Hinweise für eine Candida-Infektion oder sonstige Anzeichen unerwünschter Wirkungen auf die Nasenschleimhaut zu untersuchen.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasalen) Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, ist eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Abklärung möglicher Ursachen der Sehstörungen in Erwägung zu ziehen; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach intranasaler Anwendung von Mometasonfuroat-Monohydrat und Olopatadinhydrochlorid können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Giemen auftreten. Kommt es zu solchen Reaktionen, ist RYALTRIS Nasenspray abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Immunsuppression

Personen, die Arzneimittel anwenden, welche das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Corticosteroide, sind für Infektionen anfälliger als Gesunde. Windpocken und Masern beispielsweise können bei entsprechend anfälligen Kindern oder Erwachsenen, die Corticosteroide erhalten, schwerwiegender oder sogar tödlich verlaufen. Bei Kindern oder Erwachsenen, welche diese Erkrankungen nicht durchgemacht haben bzw. über keinen angemessenen Impfschutz verfügen, ist auf Expositionsvermeidung besonders zu achten. Wie sich die Dosierung und die Art und Dauer der Anwendung von Corticosteroiden auf das Risiko der Entwicklung einer disseminierten Infektion auswirken, ist nicht bekannt.

Corticosteroide sind, wenn überhaupt, mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Tuberkulose des Respirationstrakts, bei Patienten mit unbehandelten lokalen oder systemischen Pilz- oder bakteriellen Infektionen, systemischen Virus- oder parasitären Infektionen sowie bei Patienten mit Herpes simplex des Auges, da die Gefahr einer Verschlechterung dieser Infektionen besteht.

Systemische Wirkungen der Corticosteroide

Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom ein, und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).

Eine Behandlung mit höheren als den empfohlenen intranasalen Steroid-Dosierungen oder die Anwendung der empfohlenen Dosierungen bei anfälligen Personen kann zu systemischen Corticosteroid-Wirkungen wie Hyperkortizismus und Suppression der Nebennierenfunktion führen. Kommt es zu solchen Veränderungen, ist RYALTRIS Nasenspray entsprechend dem anerkannten Vorgehen beim Absetzen einer oralen Corticosteroid-Therapie langsam auszuschleichen. Die gleichzeitige Anwendung intranasaler Corticosteroide zusammen mit weiteren inhalativen Corticosteroiden könnte das Risiko für Anzeichen oder Symptome von Hyperkortizismus und/oder einer Unterdrückung der HPA-Achsenfunktion erhöhen.

Wenn es Hinweise für eine Überschreitung der empfohlenen Dosierung gibt, ist in Stresssituationen oder vor geplanten Operationen eine zusätzliche systemische Corticosteroidgabe zu erwägen.

Die Umstellung von einem systemischen auf ein topisches Corticosteroid kann mit Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz verbunden sein, und bei manchen Patienten kann es zu Entzugserscheinungen (z. B. Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, Erschöpfung und Depression) kommen. Patienten, die bisher längerfristig mit einem systemischen Corticosteroid behandelt wurden und auf ein topisches Corticosteroid umgestellt werden, sollen auf das Auftreten einer akuten

Nebenniereninsuffizienz in Stresssituationen sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit Asthma oder anderen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden erfordern, kann eine zu rasche Reduktion der systemischen Corticosteroid-Dosierung zu einer starken Verschlechterung der Symptomatik führen.

Somnolenz

Wie andere Antihistaminika kann Olopatadin bei manchen Patienten bei systemischer Resorption Somnolenz hervorrufen.

Die Patienten sollen angewiesen werden, nach der Anwendung von RYALTRIS Nasenspray auf gefährliche Tätigkeiten, welche ihr uneingeschränktes Reaktions- und motorisches Koordinationsvermögen erfordern, wie z. B. das Bedienen von Maschinen und das Führen von Kraftfahrzeugen, zu verzichten. Die gleichzeitige Anwendung von RYALTRIS Nasenspray und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden, da es sonst zu einer weiteren Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und der Leistungsfähigkeit des zentralen Nervensystems kommen kann.

In klinischen Studien wurde nach der Anwendung von RYALTRIS Nasenspray über Somnolenz berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Antihistaminerge Wirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Olopatadin (z. B. in Augentropfen) oder anderen nasal, okulär oder oral applizierten Antihistaminika kann das Risiko für unerwünschte antihistaminerge Wirkungen erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, regelmäßig die Körpergröße von Kindern zu kontrollieren, die eine längerfristige Behandlung mit einem nasal anzuwendenden Corticosteroid erhalten. Bei Wachstumsverzögerungen soll die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosierung des nasal anzuwendenden Corticosteroids wenn möglich auf die niedrigste Dosierung zu reduzieren, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet. Zudem ist die Überweisung des Patienten an einen Kinderarzt zu erwägen.

Sonstige Bestandteile

RYALTRIS Nasenspray enthält 0,02 mg Benzalkoniumchlorid in jedem Sprühstoß. Benzalkoniumchlorid kann eine Reizung oder Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen, insbesondere bei längerer Anwendung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit RYALTRIS Nasenspray wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist davon auszugehen, dass jegliche bei kombinierter Anwendung von Olopatadin und Mometasonfuroat zu beobachtenden Arzneimittelwechselwirkungen den bei Anwendung als Einzelsubstanzen auftretenden entsprechen, da bei kombinierter Anwendung keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Olopatadin und Mometasonfuroat zu beobachten war.

Olopatadin:

Zwischen Olopatadin und anderen Arzneimitteln ist nicht mit Wechselwirkungen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.2).

Mometasonfuroat:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer

Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mometasonfuroat:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mometasonfuroat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Olopatadin:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der intranasalen Anwendung von Olopatadin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Verabreichung eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer Schwangerschaft ist RYALTRIS Nasenspray nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für die Mutter, den Fetus bzw. das Kind rechtfertigt. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Corticosteroiden behandelt wurden, sind sorgfältig auf Hypoadrenalismus zu beobachten.

Stillzeit

Mometasonfuroat:

Es ist nicht bekannt, ob Mometasonfuroat in die Muttermilch übergeht.

Olopatadin:

Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigen, dass Olopatadin nach oraler Gabe in die Milch übergeht (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RYALTRIS Nasenspray verzichtet werden soll / die Behandlung mit RYALTRIS Nasenspray zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen nur begrenzte Daten zur Fertilität vor.

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Mometasonfuroat auf die Fertilität vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, aber keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Olopatadin auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In Einzelfällen können bei der Anwendung von RYALTRIS Nasenspray Schwindelgefühl, Lethargie, Ermüdung und Somnolenz auftreten. In diesen Fällen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Alkohol kann diese Wirkung verstärken.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit RYALTRIS Nasenspray am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Dysgeusie (substanzspezifischer unangenehmer Geschmack), Epistaxis und Beschwerden an der Nase.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichtet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Häufigkeit | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|---|------------------------------------|---|--|--|
| Systemorganklasse | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | Bakterielle Vaginose | Pharyngitis* Infektion der oberen Atemwege* |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus und Dyspnoe* |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Angst Depression Schlaflosigkeit | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Dysgeusie (unangenehmer Geschmack) | Schwindelgefühl Kopfschmerzen Somnolenz | Lethargie Migräne | |
| Augenerkrankungen | | | Verschwommenes Sehen Trockenes Auge Augenbeschwerden | Katarakte* Glaukom* Erhöhung des Augeninnendrucks* |

| Häufigkeit | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|--|--------------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| Systemorganklasse | | | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Ohrenschmerzen | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Epistaxis Beschwerden an der Nase | Trockene Nasenschleimhaut | Nasentzündung Nasenschleimhaut-erkrankung Schmerzen im Oropharynx Niesen Rachenreizung | Perforation der Nasenscheidewand* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Mundtrockenheit Abdominalschmerz Übelkeit | Obstipation Schmerzhafte Zunge | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Ermüdung | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Lazeration | |

*Unter der Anwendung von Corticosteroiden berichtet.

Systemische Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit einigen intranasalen Corticosteroiden berichtet, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasale Corticosteroide erhielten. Wachstumsverzögerungen sind auch bei Jugendlichen möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei nasaler Verabreichung sind keine Überdosierungsreaktionen zu erwarten.

Zu einer Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme liegen beim Menschen keine Daten vor.

Die Inhalation oder Einnahme zu hoher Corticosteroid-Dosen kann zur Unterdrückung der HPA-Achsenfunktion führen.

Spezifische Antidote für die Wirkstoffe von RYALTRIS Nasenspray sind nicht bekannt.

Bei einer Überdosierung soll der Patient entsprechend überwacht und mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung, Corticosteroide / Mometason, Kombinationen, ATC-Code: R01AD59

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

RYALTRIS Nasenspray enthält Olopatadinhydrochlorid und Mometasonfuroat, die sich in ihrer Wirkungsweise unterscheiden und synergistische Wirkungen hinsichtlich der Besserung der Symptome von allergischer Rhinitis besitzen.

Olopatadin ist ein hochwirksames, selektives Antiallergikum/Antihistaminikum, dessen Wirkungen auf mehreren unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen. Es hemmt die Wirkung von Histamin (des primären Mediators allergischer Reaktionen beim Menschen).

Mometasonfuroat ist ein topisches Glucocorticosteroid mit lokalen entzündungshemmenden Eigenschaften.

Der Mechanismus der antiallergischen und entzündungshemmenden Wirkungen von Mometasonfuroat ist wahrscheinlich größtenteils durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren allergischer Reaktionen bedingt. Mometasonfuroat hemmt signifikant die Freisetzung von Leukotrienen aus den Leukozyten allergischer Patienten. In der Zellkultur wurde die hohe Wirksamkeit von Mometasonfuroat bei der Hemmung der Synthese und der Freisetzung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF α nachgewiesen; Mometasonfuroat hemmt ebenfalls die Leukotrienbildung hochwirksam. Darüber hinaus ist Mometasonfuroat ein äußerst wirksamer Inhibitor der Produktion von Th2-Zytokinen, IL-4 und IL-5 aus menschlichen CD4+-T-Zellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei klinischen Studien (GSP 301-301 und GSP 301-304) mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit allergischer Rhinitis führte die Anwendung von RYALTRIS Nasenspray in der Dosierung von zwei Sprühstößen in jedes Nasenloch zweimal täglich im Vergleich zu Placebo, Olopatadinhydrochlorid und Mometasonfuroat (jeweils einzeln verabreicht) zu einer Verbesserung der Nasensymptome (bestehend aus laufender Nase, verstopfter Nase, Niesen und Nasenjucken). Die Ergebnisse der beiden klinischen Studien sind in der folgenden Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Durchschnittliche Veränderung der reflektorischen Gesamtwerte für nasale Symptome gegenüber Ausgangswert über 2 Wochen* bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis in der Studie GSP 301-301 (vollständiger Analysensatz)

| Behandlung (2 Sprühstöße/Nasenloch zweimal täglich) | N | Ausgangs- wert | Abweichung vom Ausgangswert | Differenz des Behandlungseffekts durch RYALTRIS | | |
|---|-----|-------------------|-----------------------------------|---|----------------|-------------------------|
| | | Mittelwert | LS-Mittelwert | LS- Mittelwert | 95% KI | P- Wert [†] |
| RYALTRIS | 299 | 10,1 | -3,48 | -- | -- | -- |
| Placebo | 283 | 10,2 | -2,50 | -0,98 | (-1,38; -0,57) | <0,0001 |
| Olopatadinhydrochlorid | 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 |

Tabelle 2: Durchschnittliche Veränderung der reflektorischen Gesamtwerte für nasale Symptome gegenüber Ausgangswert über 2 Wochen* bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren mit saisonaler allergischer Rhinitis in der Studie GSP 301-304 (vollständiger Analysensatz)

| Behandlung (2 Sprühstöße/Nasenloch zweimal täglich) | N | Ausgangs- wert | Abweichung vom Ausgangswert | Differenz des Behandlungseffekts durch RYALTRIS | | |
|---|-----|-------------------|-----------------------------------|---|----------------|-------------------------|
| | | Mittelwert | LS Mittelwert | LS Mittelwert | 95% KI | P- Wert [†] |
| RYALTRIS | 291 | 10,09 | -3,52 | -- | -- | -- |
| Placebo | 290 | 10,32 | -2,44 | -1,09 | (-1,49; -0,69) | <0,001 |
| Olopatadinhydrochlorid | 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 |

* Durchschnitt des täglichen reflektorischen Gesamtwerts für nasale Symptome am Morgen und am Abend (maximaler Wert = 12) und gemittelt über den 2-wöchigen Behandlungszeitraum.

[†] P-Werte sind nominal

KI= Konfidenzintervall; LS= least square

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter intranasaler Verabreichung von zwei Sprühstößen RYALTRIS Nasenspray pro Nasenloch (2.400 Mikrogramm Olopatadin und 100 Mikrogramm Mometasonfuroat) zweimal täglich bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis betrug die mittlere (\pm Standardabweichung) maximale Plasmaexposition (C_{\max}) $19,80 \pm 7,01$ ng/ml für Olopatadin bzw. $9,92 \pm 3,74$ pg/ml für Mometasonfuroat und die mittlere Exposition über das Dosierungsschema (AUC_{τ}) $88,77 \pm 23,87$ ng*h/ml für Olopatadin bzw. $58,40 \pm 27,00$ pg*h/ml für Mometasonfuroat. Die mediane Zeit bis zur maximalen Exposition einer Einzeldosis betrug sowohl für Olopatadin als auch für Mometasonfuroat 1 Stunde.

Es gab keine Hinweise für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid.

Verteilung

Die Proteinbindung von Olopatadin wurde mit etwa 55 % im menschlichen Serum als mäßig angegeben und ist über den Konzentrationsbereich von 0,1 bis 1.000 ng/ml unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Olopatadin bindet vorwiegend an humanes Serumalbumin.

Die *In vitro*-Proteinbindung wird für Mometasonfuroat im Konzentrationsbereich von 5 bis 500 ng/ml mit 98 % bis 99 % angegeben.

Biotransformation

Die geringe Menge Mometasonfuroat, die verschluckt werden kann und resorbiert wird, unterliegt einer umfassenden First-pass-Metabolisierung in der Leber.

Olopatadin wird nicht in größerem Umfang metabolisiert. Zwei Metaboliten, Monodesmethyl und N-Oxid, wurden in geringen Konzentrationen im Urin nachgewiesen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Olopatadin Stoffwechselreaktionen, an denen die Cytochrom-P-450-Isoenzyme 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 beteiligt sind, nicht hemmt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Olopatadin nicht mit metabolischen Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen zu rechnen ist.

Elimination

Resorbiertes Mometasonfuroat wird umfassend metabolisiert und die Metaboliten werden mit dem Urin und über die Galle ausgeschieden. Nach nasaler Anwendung betrug die Halbwertszeit von Mometasonfuroat im Plasma bei gesunden Freiwilligen etwa 18 bis 20 Stunden.

In pharmakokinetischen Studien mit oraler Wirkstoffgabe betrug die Halbwertszeit von Olopatadin im Plasma etwa acht bis 12 Stunden, und die Elimination erfolgte vorwiegend durch renale Ausscheidung. Etwa 60 bis 70 % der Dosis wurden im Urin als unveränderter Wirkstoff wiedergefunden.

Nach nasaler Anwendung betrug die Halbwertszeit von Olopatadin im Plasma bei gesunden Freiwilligen etwa sechs bis sieben Stunden.

Leberfunktionsstörung

Olopatadin:

Mit klinisch relevanten Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Olopatadin-Pharmakokinetik ist nicht zu rechnen, da die Substanz vorwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 4.2).

Mometasonfuroat:

Einer bei Erwachsenen mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung mit inhalativ angewendetem Mometasonfuroat durchgeführten Studie zufolge scheinen die maximalen

Plasmakonzentrationen von Mometasonfuroat mit der Schwere der Leberfunktionsstörung zwar anzusteigen, doch war die Anzahl der nachweisbaren Konzentrationen gering (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Olopatadin:

Da Olopatadin in erster Linie als unveränderter Wirkstoff mit dem Urin ausgeschieden wird, verändert sich beim Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Olopatadin, wobei bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (mittlere Kreatinin-Clearance 13,0 ml/min) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen 8-fach höhere Plasma-AUC_{0-∞}-Werte gefunden werden. Nach oraler Gabe einer Dosis von 10 mg an Hämodialysepatienten (ohne Urinausscheidung) waren die Olopatadin-Plasmakonzentrationen am Hämodialysetag signifikant niedriger als am Tag ohne Hämodialyse. Dies lässt darauf schließen, dass Olopatadin durch Hämodialyse entfernt werden kann.

Mometasonfuroat:

Da der Ausscheidungsweg über den Urin zur Gesamtkörper-Clearance von Mometasonfuroat nur sehr wenig beiträgt, wurden die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Mometasonfuroat-Pharmakokinetik nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Studien zum Vergleich der Pharmakokinetik oraler 10 mg-Dosen von Olopatadin bei jungen (mittleres Alter 21 Jahre) und älteren Patienten (mittleres Alter 74 Jahre) zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen (AUC), der Proteinbindung oder der Ausscheidung der unveränderten Muttersubstanz und der Metaboliten mit dem Urin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Olopatadin:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Studien haben ein vermindertes Wachstum säugender Jungtiere gezeigt, wenn die Muttertiere Olopatadin systemisch in Dosen erhielten, die deutlich über der empfohlenen Höchstdosierung für die intranasale Anwendung beim Menschen lagen. Nach oraler Gabe an säugende Ratten wurde Olopatadin in der Milch nachgewiesen.

Mometasonfuroat:

Es fanden sich keine toxikologischen Wirkungen, die spezifisch für die Mometasonfuroat-Exposition wären. Alle beobachteten Wirkungen sind typisch für diese Wirkstoffklasse und stehen mit überschießenden pharmakologischen Wirkungen von Glucocorticoiden in Zusammenhang.

In präklinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Mometasonfuroat keine androgene, antiandrogene, östrogene oder antiöstrogene Aktivität besitzt, jedoch wie andere Glucocorticoide in hohen oralen Dosen von 56 mg/kg täglich und 280 mg/kg täglich in Tiermodellen eine gewisse antiuterotrophe Aktivität besitzt und die vaginale Öffnung verzögert.

Wie andere Glucocorticoide zeigte Mometasonfuroat in hohen Konzentrationen *in vitro* ein klastogenes Potential. In therapeutisch relevanten Dosierungen sind jedoch keine mutagenen Wirkungen zu erwarten.

In Reproduktionsstudien führte Mometasonfuroat bei subkutaner Anwendung in einer Dosierung von 15 Mikrogramm/kg zu einer Verlängerung der Trächtigkeit und einer verlängerten und erschwerten

Geburt, wobei das Überleben und das Körpergewicht bzw. die Körpergewichtszunahme der Nachkommen vermindert waren. Es fand sich keine Wirkung auf die Fertilität.

Wie andere Glucocorticoide wirkt Mometasonfuroat bei Nagern und Kaninchen teratogen. Beschriebene Wirkungen waren Hernia umbilicalis bei Ratten, Gaumenspalte bei Mäusen und Gallenblasenagenese, Hernia umbilicalis und Vorderpfotenverkrümmung bei Kaninchen. Es wurden ferner eine Verminderung der Körpergewichtszunahme der Muttertiere, Wirkungen auf das fetale Wachstum (geringeres Körpergewicht der Feten und/oder verzögerte Ossifikation) bei Ratten, Kaninchen und Mäusen sowie ein vermindertes Überleben bei den Nachkommen von Mäusen beobachtet.

Das kanzerogene Potential von inhalativem Mometasonfuroat (Aerosol mit FCKW als Treibgas und Surfactant) in Konzentrationen von 0,25 bis 2,0 Mikrogramm/l wurde im Rahmen 24-monatiger Studien an Mäusen und Ratten untersucht. Beobachtet wurden typische Wirkungen von Glucocorticoiden, einschließlich mehrerer nicht-neoplastischer Läsionen. Eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde für keine der Tumorarten nachgewiesen.

RYALTRIS Nasenspray

RYALTRIS Nasenspray zeigte in einer intranasalen Toxizitätsstudie mit wiederholten Dosen bei Ratten über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen keine neuen unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu den einzelnen Komponenten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat (E 339)
Carmellose-Natrium (E 466)
Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
Polysorbat 80 (E 433)
Salzsäure (E 507)
Natriumhydroxid (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Nasenspray befindet sich in einer weißen Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einer manuellen Dosier-Sprühpumpe mit Sprühkopf aus Polypropylen. Der Sprühkopf ist mit einer violetten Schutzkappe aus HDPE versehen.

Packungsgrößen:

Eine 20 ml-Flasche mit 56 Sprühstößen.

Eine 20 ml-Flasche mit 120 Sprühstößen.

Eine 30 ml-Flasche mit 240 Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Prag 4

Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140638

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.04.2021

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.