

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ryaltris 25 microgram/verstuiving + 600 microgram/verstuiving, neusspray, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén afgegeven dosis (de dosis die de verstuiver verlaat) bevat mometasonfuroaat monohydraat equivalent aan 25 microgram mometasonfuroaat en olopatadinehydrochloride equivalent aan 600 microgram olopatadine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke verstuiving bevat 0,02 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie

Witte, homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ryaltris is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder voor de behandeling van matige tot ernstige neussymptomen die worden geassocieerd met allergische rinitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren (12 jaar en ouder)

De gebruikelijke aanbevolen dosis is twee verstuivingen in elk neusgat twee keer per dag ('s morgens en 's avonds).

Kinderen onder de 12 jaar

Ryaltris wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep niet is vastgesteld.

Ouderen

Bij deze populatie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornis. Met het oog op de absorptie, het metabolisme en de eliminatie van de werkzame stof wordt echter niet verwacht dat de dosis in deze populaties moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Ryaltris is uitsluitend voor gebruik in de neus.

Voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis moet het flesje goed worden geschud en het pompje 6 keer worden ingedrukt (totdat een gelijkmatige verstuiving is verkregen). Als het pompje 14 dagen of langer niet wordt gebruikt, moet het pompje met 2 verstuivingen opnieuw gebruiksklaar worden gemaakt totdat een uniforme spray is te zien, voordat hij weer wordt gebruikt.

Schud het flesje ten minste 10 seconden voor elk gebruik. Na het gebruiken van de spray moet het tuitje voorzichtig met een schone zakdoek of tissue worden afgeveegd en de dop er weer op worden gezet om te voorkomen dat het tuitje verstopt raakt. Het flesje moet na het op het etiket aangegeven aantal verstuivingen of binnen 2 maanden na het eerste gebruik worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ryaltris mag niet worden gebruikt als er sprake is van onbehandelde gelokaliseerde infectie van het neusslijmvlies, zoals herpes simplex.

Vanwege het remmende effect van corticosteroiden op wondgenezing mogen patiënten die recentelijk een ingreep of trauma aan de neus hebben ondergaan pas een corticosteroïde voor de neus gebruiken als ze hiervan hersteld zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lokale neusreacties

Bij patiënten zijn na intranasale behandeling met antihistaminica gevallen van nasale zweervorming en perforatie van het neustussenschot gemeld.

Na intranasale behandeling met corticosteroiden zijn gevallen van perforatie van het neustussenschot gemeld.

Patiënten die Ryaltris verscheidene maanden of langer gebruiken, dienen van tijd tot tijd op mogelijke veranderingen in het neusslijmvlies te worden onderzocht.

Ryaltris wordt niet aanbevolen in geval van perforatie van het neustussenschot (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten zijn na intranasale behandeling met antihistaminica en corticosteroiden gevallen van epistaxis (zie rubriek 4.8) gemeld.

In klinische onderzoeken met intranasaal toegediend mometasonfuroaat hebben zich gelokaliseerde infecties van de neus en farynx met *Candida albicans* voorgedaan. Wanneer een dergelijke infectie optreedt, kunnen een geschikte lokale behandeling en stopzetting van de behandeling met Ryaltris nodig zijn. Patiënten die Ryaltris verscheidene maanden of langer gebruiken dienen van tijd tot tijd op tekenen van Candida-infectie of andere tekenen van bijwerkingen van het neusslijmvlies te worden onderzocht.

Visuele stoornissen

Bij systemisch en topisch (inclusief intranasaal) gebruik van corticosteroiden kan melding worden gemaakt van visuele stoornissen. Als een patiënt zich meldt met symptomen zoals troebel zicht of andere visuele stoornissen, moet overwogen worden de patiënt naar een oftalmoloog door te verwijzen voor een beoordeling van de mogelijke oorzaken van de visuele stoornissen, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), die na gebruik van systemische en lokale corticosteroiden zijn gemeld.

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties, inclusief gevallen van piepende ademhaling, kunnen zich voordoen na de intranasale toediening van mometasonfuroaat monohydraat en olopatadine hydrochloride. Als zulke reacties zich voordoen, moet de behandeling met Ryaltris worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Immunosuppressie

Personen die geneesmiddelen gebruiken die het immuunsysteem onderdrukken, zoals corticosteroïden, zijn gevoeliger voor infecties dan gezonde personen. Waterpokken en mazelen kunnen bijvoorbeeld een ernstigere of zelfs fatale afloop hebben bij vatbare kinderen en volwassenen die corticosteroïden gebruiken. Bij kinderen en volwassenen die deze ziekten niet hebben gehad of niet op de juiste manier zijn geïmmuniseerd, moet speciaal worden opgepast dat blootstelling wordt vermeden. Het is niet bekend hoe de dosis, toedieningsweg en behandelingsduur van corticosteroïden het risico op het ontwikkelen van een gedissemineerde infectie beïnvloeden.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid, of in het geheel niet, te worden gebruikt bij patiënten met actieve of inactieve tuberculeuze infecties van de luchtwegen, onbehandelde lokale of systemische schimmel- of bacteriële infecties, systemische virale of parasitaire infecties, of oculaire herpes simplex vanwege de potentiële verergering van deze infecties.

Systemische effecten van corticosteroïden

Tot de mogelijke systemische reacties behoren het syndroom van Cushing, cushingoïde symptomen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren, cataract, glaucoom en in zeldzamere gevallen een reeks van psychologische of gedragsreacties, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angsten, depressie of agressie (vooral bij kinderen).

Wanneer intranasale steroïden worden gebruikt in hogere dan aanbevolen doseringen of bij vatbare personen in aanbevolen doseringen, kunnen zich systemische corticosteroïdale reacties voordoen, zoals hypercorticisme en bijniersuppressie. Als dergelijke veranderingen zich voordoen, moet de dosering van Ryaltris langzaam worden stopgezet, overeenkomstig geaccepteerde procedures voor het stopzetten van orale corticosteroïde behandeling. Het gelijktijdig gebruik van intranasale corticosteroïden met andere geïnhaleerde corticosteroïden kan het risico op tekenen of symptomen van hypercorticisme en/of suppressie van de HPA-as vergroten.

Als er bewijs is van gebruik van hogere dan aanbevolen doseringen dient aanvullende systemische corticosteroïde behandeling te worden overwogen gedurende periodes van stress of electieve ingrepen.

Het vervangen van een systemische corticosteroïde met een lokale corticosteroïde kan gepaard gaan met tekenen van bijnierinsufficiëntie, en sommige patiënten kunnen ontwenningssymptomen ondervinden (bijv. gewrichts- en/of spierpijn, vermoeidheid en depressie). Patiënten die eerder langdurig met systemische corticosteroïden zijn behandeld en zijn overgeschakeld op lokale corticosteroïden dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op acute bijnierinsufficiëntie als reactie op stress. Bij die patiënten die astma hebben of andere klinische aandoeningen die systemische corticosteroïde behandeling op lange termijn vereisen, kan een te snelle vermindering van systemische corticosteroïden een ernstige exacerbatie van hun symptomen tot gevolg hebben.

Slaperigheid

Evenals andere antihistaminica kan olopatadine bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken wanneer het systemisch wordt geabsorbeerd.

Na toediening van Ryaltris dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het uitvoeren van gevaarlijke activiteiten waarvoor volledige mentale alertheid en motorische coördinatie nodig zijn, zoals het bedienen van machines of het besturen van een motorvoertuig. Gelijktijdig gebruik van Ryaltris met alcohol of andere middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, dienen te worden vermeden, omdat zich dan extra vermindering in de alertheid en extra verslechtering van de CZS-functie kunnen voordoen.

In klinische onderzoeken is slaperigheid gemeld na toediening van Ryaltris (zie rubriek 4.8).

Bijwerkingen van antihistaminica

Gelijktijdig gebruik van olopatadine (bijv. oogdruppels) of andere antihistaminica die via de neus, ogen of mond worden toegediend, kunnen het risico op bijwerkingen van antihistaminica vergroten.

Pediatrische patiënten

Het wordt aanbevolen de lengte van kinderen die langdurig worden behandeld met nasale corticosteroiden, regelmatig te controleren. Als de groei vertraagd is, dient de behandeling te worden herzien met het doel de dosis corticosteroïde voor de neus indien mogelijk te verminderen tot de laagste dosis waarbij effectieve beheersing van de symptomen wordt gehandhaafd. Daarnaast dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een pediatriesch specialist.

Hulpstoffen:

Ryaltris bevat 0,02 mg benzalkoniumchloride in elke verstuiwing. Benzalkoniumchloride kan irritatie of zwelling aan de binnenkant van de neus veroorzaken, vooral bij langdurig gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Ryaltris uitgevoerd.

Eventuele interacties als gevolg van de combinatie van olopatadine en mometasonfuroaat zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van de afzonderlijke bestanddelen, gezien er geen farmacokinetische interactie tussen olopatadine en mometasonfuroaat werd waargenomen toen deze samen werden toegediend.

Olopatadine:

Er worden geen interacties tussen olopatadine en andere geneesmiddelen verwacht (zie rubriek 5.2).

Mometasonfuroaat:

Gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder cobicistat-bevattende producten, zal naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen verhogen. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij het voordeel zwaarder weegt dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïdale bijwerkingen, in welk geval de patiënt regelmatig dient te worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdale bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Mometasonfuroaat:

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van mometasonfuroaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Olopatadine:

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van intranasale olopatadine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is na systemische toediening reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ryaltris mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de moeder, de foetus of de zuigeling kan rechtvaardigen. Zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap corticosteroiden hebben gekregen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op hypoadrenalisme.

Borstvoeding

Mometasonfuroaat:

Het is niet bekend of mometasonfuroaat wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Olopatadine:

Beschikbare gegevens bij dieren hebben na orale toediening uitscheiding van olopatadine in de moedermelk aangetoond (voor nadere gegevens zie rubriek 5.3). Een risico voor neotaten/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding wordt stopgezet of de behandeling met Ryaltris wordt stopgezet/onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind moet worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn slechts beperkte gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid beschikbaar.

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van mometasonfuroaat op de vruchtbaarheid.

Dieronderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond, maar geen effecten op de vruchtbaarheid.

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van olopatadine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In geïsoleerde gevallen kunnen zich bij gebruik van Ryaltris duizeligheid, lethargie, vermoeidheid en slaperigheid voordoen. In deze gevallen kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden beïnvloed. Alcohol kan dit effect versterken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking tijdens behandeling met Ryaltris was dysgeusie (een stofspecifieke, onaangename smaak), epistaxis en neusklachten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken en na het in de handel brengen gemeld, en worden volgens de volgende conventie geklassificeerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Systeem/Orgaanklasse				
Infecties en parasitaire aandoeningen			Bacteriële vaginose	Faryngitis* Infectie van de bovenste luchtwegen*
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, angio-oedeem, bronchospasme, en dyspneu*
Psychische stoornissen			Angsten Depressie Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (onaangename smaak)	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid	Lethargie Migraine	

Oogaandoeningen			Troebel zicht Droge ogen Oogklachten	Cataracten* Glaucoom* Verhoogde intraoculaire druk*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Oorpijn	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis Neusklachten	Droge neus	Ontsteking van de neus Neusslijmvliesaandoening Orofaryngeale pijn Niezen Geïrriteerde keel	Perforatie van het neustussenschot*
Maagdarmsstelselaandoeningen		Droge mond Buikpijn Misselijkheid	Obstipatie Pijnlijke tong	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Laceratie	

*gemeld bij gebruik van corticosteroïden.

Er kunnen zich bij sommige neuscorticosteroïden systemische reacties voordoen, vooral als ze langdurig in hoge doseringen worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Groeivertraging is gemeld bij kinderen die neuscorticosteroïden kregen. Groeivertraging is ook mogelijk bij jongeren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Bij de nasale toedieningsweg worden geen overdosingsreacties verwacht.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens wat betreft overdosering door accidentele of opzettelijke inname.

Inhalatie of orale toediening van overmatige doses corticosteroïden kan leiden tot onderdrukking van de HPA-as-functie.

Er zijn geen gekende, specifieke antidota voor de werkzame stoffen in Ryaltris.

In het geval van overdosering dienen gepaste controle en ondersteunende behandeling van de patiënt te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Decongestiva en andere neuspreparaten voor topisch gebruik, corticosteroiden / mometason, combinaties, ATC-code: R01AD59

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ryaltris bevat olopatadine hydrochloride en mometasonfuroaat, die verschillende werkingsmechanismen hebben en synergetische effecten vertonen wat betreft de verbetering van symptomen van allergische rinitis.

Olopatadine is een krachtig, selectief antiallergisch/antihistaminisch middel dat werkzaam is door middel van meerdere, duidelijk herkenbare werkingsmechanismen. Het antagoniseert histamine (de primaire mediator van allergische respons bij mensen).

Mometasonfuroaat is een lokaal glucocorticosteroïde met lokale anti-inflammatoire eigenschappen. Het is waarschijnlijk dat een groot deel van het mechanisme voor de anti-allergische en anti-inflammatoire effecten van mometasonfuroaat ligt in het vermogen om de afgifte van mediators van allergische reacties te remmen. Mometasonfuroaat remt de afgifte van leukotriënen uit de leukocyten van allergische patiënten significant. In celcultuur toonde mometasonfuroaat hoge potentie bij de remming van de synthese en afgifte van IL-1, IL-5, IL-6 en TNF α ; het is ook een krachtige remmer van de productie van leukotriënen. Daarnaast is het een uiterst krachtige remmer van de productie van de Th2 cytokinen, IL-4 en IL-5, uit menselijke CD4+ T-cellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In 2 klinische onderzoeken (GSP 301-301 en GSP 301-304) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met allergische rinitis, verbeterden twee verstuivingen van Ryaltris in elk neusgat twee keer per dag de nasale symptomen (bestaande uit rinorroe, verstopte neus, niezen en jeukende neus) in vergelijking met placebo, olopatadine hydrochloride alleen en mometasonfuroaat alleen. De resultaten van de twee klinische onderzoeken zijn samengevat in Tabel 1 en Tabel 2 hieronder.

Tabel 1 : Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij reflectieve totale neussymptoomscores gedurende 2 weken* bij volwassenen en jongeren van ≥ 12 jaar met seizoensgebonden allergische rinitis in onderzoek GSP 301-301 (volledig analyseset)

	N	Baseline	Verandering ten opzichte van baseline	Verskil in effect door behandeling met Ryaltris		
		Gemiddelde	LS-gemiddelde	LS-gemiddelde	95% BI	P-waarde [†]
Behandeling (2 verstuivingen/neusgat tweemaal daags)						
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadine HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -	0,0029

					0,21)	
Mometasonfuroaat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Tabel 2: Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij reflectieve totale neussymptoomscores gedurende 2 weken* bij volwassenen en jongeren van ≥ 12 jaar met seizoensgebonden allergische rinitis in onderzoek GSP 301-304 (volledig analyseset)

	N	Baseline	Verandering ten opzichte van baseline	Verschil in effect door behandeling met Ryaltris		
		Gemiddelde	LS-gemiddelde	LS-gemiddelde	95% BI	P-waarde [†]
Behandeling (2 verstuivingen/neusgat tweemaal daags)						
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	<0,001
Olopatadine HCl	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84, -0,05)	0,028
Mometasonfuroaat	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86, -0,08)	0,019

* Gemiddelde van de reflectieve totale neussymptoomscores (ochtend en avond) voor elke dag (maximum score = 12) en gemiddeld gedurende de behandelingsperiode van 2 weken.

[†] P-waarden zijn nominaal

BI= betrouwbaarheidsinterval; LS= kleinste kwadraten;

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde intranasale toediening van 2 verstuivingen per neusgat van Ryaltris (2400 microgram olopatadine en 100 microgram mometasone furoaat) tweemaal daags bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis, was de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) piekplasmablootstelling (Cmax) $19,80 \pm 7,01$ ng/ml voor olopatadine en $9,92 \pm 3,74$ pg/ml voor mometasonfuroaat, en de gemiddelde blootstelling over het doseringsschema (AUCtau) was $88,77 \pm 23,87$ ng*uur/ml voor olopatadine en $58,40 \pm 27,00$ pg*uur/ml voor mometasonfuroaat. De mediane tijd tot piekblootstelling na één enkele dosis was 1 uur voor zowel olopatadine als mometasonfuroaat.

Er was geen bewijs van farmacokinetische interacties tussen mometasonfuroaat en olopatadine hydrochloride.

Distributie

De eiwitbinding van olopatadine werd gemeld als matig bij ongeveer 55% in menselijk serum en onafhankelijk van geneesmiddelconcentratie over het bereik van 0,1 tot 1000 ng/ml. Olopatadine bindt voornamelijk aan menselijke serumalbumine.

De in-vitro eiwitbinding voor mometasonfuroaat werd gemeld als 98% tot 99% in een concentratiebereik van 5 tot 500 ng/ml.

Biotransformatie

De kleine hoeveelheid mometasonfuroaat die ingeslikt en geabsorbeerd kan worden ondergaat uitgebreide first-pass metabolisering in de lever.

Olopatadine wordt niet in hoge mate gemetaboliseerd. Twee metabolieten, de mono-desmethyl en het N-oxide, werden in lage concentraties in de urine aangetroffen.

In-vitro onderzoek heeft aangetoond dat olopatadine geen metabole reacties remde met cytochroom P-450 isozymen 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Deze resultaten tonen aan dat olopatadine waarschijnlijk geen metabolische interacties met andere gelijktijdig toegediende werkzame stoffen tot gevolg zal hebben.

Eliminatie

Geabsorbeerd mometasonfuroaat wordt in hoge mate gemetaboliseerd en de metabolieten worden in de urine en de gal uitgescheiden. Na nasale toediening was de halfwaardetijd van mometasonfuroaat in plasma ongeveer 18 tot 20 uur, bij gezonde vrijwilligers.

In orale farmacokinetische onderzoeken was de halfwaardetijd van olopatadine in plasma ongeveer 8 tot 12 uur, en vond de eliminatie voornamelijk via de nieren plaats. Ongeveer 60-70% van de dosis werd als werkzame stof in de urine teruggevonden.

Na nasale toediening was de halfwaardetijd van olopatadine in plasma ongeveer zes tot zeven uur, bij gezonde vrijwilligers.

Leverfunctiestoornis

Olopatadine:

Leverfunctiestoornissen hebben naar verwachting geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van olopatadine, aangezien het voornamelijk onveranderd via de urine wordt uitgescheiden (zie rubriek 4.2).

Mometasonfuroaat:

Een onderzoek verricht met geïnhaleerd mometasonfuroaat bij volwassenen met lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis heeft aangetoond dat piekplasmaconcentraties van mometasonfuroaat hoger worden naar gelang de ernst van de leverfunctiestoornis; het aantal aantoonbare gehalten was echter klein (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Olopatadine:

Omdat olopatadine hoofdzakelijk als onveranderde actieve stof in de urine wordt uitgescheiden, verandert de farmacokinetiek van olopatadine bij nierfunctiestoornissen, met plasma $AUC_{0-\infty}$ die 8 keer hoger is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (gemiddelde creatinineklaring van 13,0 ml/min) vergeleken met gezonde volwassenen. Na een orale dosis van 10 mg bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zonder urineafgifte), waren de plasmaconcentraties van olopatadine significant lager op de hemodialyседag dan op de niet-hemodialyse dag, wat suggereert dat olopatadine door hemodialyse kan worden verwijderd.

Mometasonfuroaat:

Omdat excretie via de urine slechts in zeer geringe mate bijdraagt aan de totale lichaamseliminatie van mometasonfuroaat, is geen onderzoek gedaan naar de effecten van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van mometasonfuroaat (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Onderzoeken waarin de farmacokinetiek van orale doses van 10 mg olopatadine werden vergeleken bij jongeren (gemiddelde leeftijd 21 jaar) en ouderen (gemiddelde leeftijd 74 jaar) toonden geen

significante verschillen in de plasmaconcentraties (AUC), eiwitbinding en urinaire excretie van onveranderd olopatadine en metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Olopatadine:

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Dieronderzoek heeft een verminderde groei aangetoond van zogende pups van moederdieren die systemische doses olopatadine kregen ruim boven het aanbevolen maximumniveau voor menselijk intranasaal gebruik. Olopatadine is na orale toediening in de melk van zogende ratten aangetroffen.

Mometasonfuroaat:

Er zijn geen toxicologische reacties uniek voor blootstelling aan mometasonfuroaat aangetoond. Alle geobserveerde effecten zijn typerend voor deze klasse van verbindingen en zijn gerelateerd aan versterkte farmacologische effecten van glucocorticoïden.

Gegevens uit preklinisch onderzoek tonen aan dat mometasonfuroaat geen androgene, anti-androgene, oestrogene of anti-oestrogene werking heeft, maar evenals andere glucocorticoïden vertoont het enige anti-uterotrofe werking en vertraagt het vaginale opening in diermodellen bij hoge orale doses van 56 mg/kg/dag en 280 mg/kg/dag.

Evenals andere glucocorticoïden vertoonde mometasonfuroaat in-vitro een clastogene werking bij hoge concentraties. Er worden bij therapeutisch relevante doses echter geen mutagene effecten verwacht.

Bij onderzoeken naar reproductieve functie leidde subcutaan mometasonfuroaat in doses van 15 microgram/kg tot langere dracht en een langere en zware bevalling met een vermindering in overleving van de jongen en in geboortegewicht of gewichtstoename. Er was geen effect op de vruchtbaarheid.

Evenals andere glucocorticoïden is mometasonfuroaat teratogeen bij knaagdieren en konijnen. Vastgestelde effecten waren navelbreuk bij ratten, gespleten gehemelte bij muizen en galblaasagenesie, navelbreuk, en gebogen voorpoten bij konijnen. Er waren ook reducties in maternale lichaamsgewichtstoename, effecten op de groei van de foetus (lager lichaamsgewicht van de foetus en/of vertraagde ossificatie) bij ratten, konijnen en muizen, en verminderde overleving van jongen bij muizen.

Het carcinogeniteitspotentieel van geïnhaled mometasonfuroaat (aerosol met CFK-drijfgas en oppervlakte-actieve stof) bij concentraties van 0,25 tot 2,0 microgram/l is gedurende 24 maanden onderzocht bij muizen en ratten. Er werden typische glucocorticoïdegerelateerde reacties, zoals verscheidene niet-neoplastische laesies, geobserveerd. Voor geen van de tumortypes werd een statistisch significante dosis-responsrelatie vastgesteld.

Ryaltris neusspray

Een onderzoek naar intranasale toxiciteit bij herhaalde doses bij ratten gedurende een periode van 13 weken met Ryaltris toonde geen nieuwe bijwerkingen aan in vergelijking met de individuele bestanddelen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Environmental risk assessment studies hebben aangetoond dat mometasonfuroaat een risico kan vormen voor het aquatisch milieu (zie ook rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E 460)
Dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat (E 339)
Carmellose-natrium (E 466)
Natriumchloride
Benzalkoniumchloride
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80 (E 433)
Zoutzuur (E 507)
Natriumhydroxide (E 524)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Houdbaarheidstermijn tijdens gebruik (na eerste gebruik): 2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De neusspray zit in een wit flesje van hogedichtheidpolyethyleen, voorzien van een handmatig spraypompje van polypropyleen voor afgemeten doses. Het spraypompje wordt beschermd door een paarse dop van HDPE.

Verpakkingsgrootten:
1 flesje van 20 ml met 56 verstuivingen,
1 flesje van 20 ml met 120 verstuivingen,
1 flesje van 30 ml met 240 verstuivingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, Praha 4, 140 78,
Tsjechië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE595626

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 07/2024

Datum van goedkeuring: 12/2024