

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ryaltris 25 mikrogram/dose + 600 mikrogram/dose neseppray, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én spraydose (dosen som kommer ut av dysen) inneholder mometasonfuroatmonohydrat tilsvarende 25 mikrogram mometasonfuroat og olopatadinhydroklorid tilsvarende 600 mikrogram olopatadin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dose inneholder 0,02 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, suspensjon.

Hvit, homogen suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Ryaltris er indisert til voksne og barn over 12 år til behandling av moderate til alvorlige nesesyntomer i forbindelse med allergisk rhinitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (12 år og eldre)

Den vanlige anbefalte dosen er to sprayer i hvert nesebor to ganger daglig (morgen og kveld).

Barn under 12 år

Ryaltris er ikke anbefalt til barn under 12 år da sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i denne aldersgruppen.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig i denne populasjonen.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det finnes ingen data fra pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, men ingen dosejustering forventes å være nødvendig i disse populasjonene basert på absorpsjon, metabolisme og eliminasjon av virkestoffene (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Ryaltris er kun til bruk i nesen.

Før administrering av første dose skal beholderen ristes godt og pumpen trykkes 6 ganger (til sprayen er jevn). Dersom spraypumpen ikke har vært brukt på 14 dager eller mer, er det nødvendig med 2 trykk for igjen å få en jevn spray før neste bruk.

Rist beholderen i minst 10 sekunder før hver bruk. Etter bruk av sprayen skal tuppen tørkes godt av med et rent håndkle eller papir og hetten settes på, for å unngå at dysen blir blokkert. Flasken skal kastes etter at det angitte antallet sprayer er brukt eller innen 2 måneder etter første bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ryaltris skal ikke brukes ved ubehandlet, lokal infeksjon i neseslimhinnen, slik som herpes simplex.

På grunn av den hemmende effekten av kortikosteroider på sårtilheling, bør pasienter som nylig har hatt kirurgiske inngrep i nesen eller neseskader ikke bruke nasale kortikosteroider før skaden er tilhelet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lokale effekter i nesen

Tilfeller av sår i nesen og perforering av neseskillevæggen har blitt rapportert hos pasienter etter intranasal bruk av antihistaminer.

Tilfeller av perforering av neseskillevæggen har blitt rapportert hos pasienter etter intranasal bruk av kortikosteroider.

Pasienter som bruker Ryaltris i flere måneder eller mer bør undersøkes regelmessig for mulige forandringer i neseslimhinnen.

Ryaltris er ikke anbefalt dersom neseskillevæggen er perforert (se pkt. 4.8).

Tilfeller av epistakse har blitt rapportert hos pasienter etter intranasal bruk av antihistaminer og kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I kliniske studier med mometasonfuroat administrert intranasalt, har det forekommet lokale infeksjoner i nese og svelg med *Candida albicans*. Når slike infeksjoner oppstår, kan det være behov for hensiktsmessig lokalbehandling og seponering av behandling med Ryaltris. Pasienter som bruker Ryaltris i flere måneder eller mer bør undersøkes regelmessig for kandidainfeksjon og andre tegn på bivirkninger i neseslimhinnen.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan forekomme ved bruk av systemiske og topikale (inkludert intranasale) kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til øyelege for vurdering av mulige årsaker til synsforstyrrelsene. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentralserøs korioretinopati (CSCR), som har blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tilfeller av hvesing, kan oppstå etter intranasal administrering av mometasonfuroatmonohydrat og olopatadinhydroklorid. Ryaltris skal seponeres dersom slike reaksjoner oppstår (se pkt. 4.8).

Immunosuppresjon

Personer som bruker legemidler som demper immunsystemet, slik som kortikosteroider, er mer utsatt for infeksjoner enn friske personer. Vannkopper og meslinger for eksempel, kan få et mer alvorlig og også fatalt forløp hos utsatte barn og voksne som bruker kortikosteroider. Hos barn og voksne som ikke har hatt disse sykdommene eller ikke har blitt godt nok immunisert, skal det utvises spesiell forsiktighet for å unngå eksponering. Det er ikke kjent hvordan dose, rute og varighet av kortikosteroidbruk påvirker risikoen for å få en disseminert infeksjon.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos pasienter med aktiv eller latent tuberkuløs infeksjon i luftveiene, ved ubehandlet lokal eller systemisk sopp- eller

bakterieinfeksjon, ved systemisk virus- eller parasittinfeksjon eller okulær herpes simplex, på grunn av risikoen for forverring av disse infeksjonene.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Mulige systemiske effekter kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide symptomer, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, katarakt, glaukom og sjeldnere, ulike psykologiske eller adferdsrelaterte effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn).

Når intranasale steroider brukes i høyere doser enn anbefalt eller i anbefalte doser hos utsatte individer, kan det oppstå systemiske kortikosteroideffekter som hyperkortisisme og binyresuppresjon. Hvis slike effekter oppstår skal dosen av Ryaltris seponeres langsomt, i samsvar med godkjente prosedyrer for seponering av oral kortikosteroidbehandling. Samtidig bruk av intranasale kortikosteroider og andre inhalerte kortikosteroider kan øke risikoen for tegn eller symptomer på hyperkortisisme og/eller hemming av HPA-aksen. Ved holdpunkter for bruk av høyere doser enn anbefalt, skal tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider vurderes, spesielt i perioder med stress eller planlagte operasjoner.

Erstatning av et systemisk kortikosteroid med et topikalt kortikosteroid kan medføre tegn på binyresvikt, og noen pasienter kan få abstinenssymptomer (f.eks. ledd- og/eller muskelsmerte, slapphet og depresjon). Pasienter tidligere behandlet med systemiske kortikosteroider i lang tid som skal bytte til topikale kortikosteroider, skal overvåkes nøye for akutt binyresvikt som respons på stress. Hos pasienter med astma eller andre kliniske tilstander som krever langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider, kan for rask seponering av systemiske kortikosteroider medføre alvorlig symptomforverring.

Søvnighet

Som andre antihistaminer kan olopatadin forårsake søvnighet hos enkelte pasienter når det absorberes systemisk. Pasienter skal advares mot å foreta risikofylte oppgaver som krever full mental årvåkenhet og motorisk koordinasjon, slik som å bruke maskiner eller føre motorkjøretøy, etter bruk av Ryaltris. Samtidig bruk av Ryaltris og alkohol eller andre CNS-depressiva bør unngås da ytterligere reduksjon av årvåkenhet og ytterligere hemming av CNS-funksjon kan forekomme. Søvnighet har blitt rapportert etter administrering av Ryaltris i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Antihistamineffekter

Samtidig bruk av olopatadin (f.eks. øyedråper) eller andre antihistaminer administrert nasalt, okulært eller oralt kan øke risikoen for antihistaminbivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales en regelmessig kontroll av barnets høyde ved langtidsbehandling med nasale kortikosteroider. Ved langsom vekst skal behandlingen revurderes. Om mulig bør dosen av det nasale kortikosteroidet reduseres til laveste dose hvor effektiv symptomkontroll oppnås. I tillegg bør det overveies å henvise pasienten til en pediatrikspesialist.

Hjelpestoffer:

Ryaltris inneholder 0,02 mg benzalkoniumklorid i hver dose. Benzalkoniumklorid kan forårsake irritasjon og hevelser på innsiden av nesen, spesielt ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Ryaltris.

Eventuelle legemiddelinteraksjoner ved kombinasjon av olopatadin og mometasonfuroat forventes å tilsvare de for komponentene tatt hver for seg, da ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom olopatadin og mometasonfuroat ble observert når de ble administrert i kombinasjon.

Olopatadin:

Det forventes ingen interaksjoner mellom olopatadin og andre legemidler (se pkt. 5.2).

Mometasonfuroat:

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Mometasonfuroat:

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av mometasonfuroat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Olopatadin:

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av intranasal olopatadin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrering (se pkt. 5.3).

Ryaltris bør ikke brukes under graviditet hvis ikke den potensielle nytten for moren overveier enhver potensiell risiko for moren, fosteret eller det nyfødte barnet. Nyfødte av mødre som har fått kortikosteroider under graviditeten bør følges nøye med tanke på binyresvikt.

Amming

Mometasonfuroat:

Det er ukjent om mometasonfuroat blir skilt ut i morsmelk.

Olopatadin:

Tilgjengelige data fra dyrestudier har vist utskillelse av olopatadin i melk etter oral administrering (for detaljer, se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ryaltris skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er kun begrensede data på fertilitet.

Det er ingen kliniske data på effekt av mometasonfuroat på fertilitet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, men ingen effekt på fertilitet.

Det er ingen kliniske data på effekt av olopatadin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I isolerte tilfeller kan svimmelhet, letargi, fatigue og søvnighet forekomme ved bruk av Ryaltris. I slike tilfeller kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner bli påvirket. Alkohol kan forsterke denne effekten.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med Ryaltris var dysgeusi (en substansspesifikk, ubehagelig smak), epistakse og ubehag i nesen.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier og etter markedsføring, og er klassifisert etter følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Organklassesystem				
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Bakteriell vaginose	Faryngitt* Øvre luftveisinfeksjon*
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem, bronkospasme og dyspné*
Psykiatriske lidelser			Angst Depresjon Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi (ubehagelig smak)	Svimmelhet Hodepine Søvnighet	Letargi Migrene	
Øyesykdommer			Tåkesyn Tørre øyne Ubehag i øyet	Katarakt* Glaukom* Økt intraokulært trykk*
Sykdommer i øre og labyrint			Øresmerte	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse Ubehag i nesen	Tørret i nesen	Inflammasjon i nesen Slimhinneforandringer i nesen Orofaryngeal smerte Nysing Halsirritasjon	Perforering av neseskillevæggen*
Gastrointestinale sykdommer		Munntørhet Abdominal smerte Kvalme	Forstoppelse Sår tunge	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Vevsskade	

*rapportert ved bruk av kortikosteroider.

Systemiske effekter av enkelte nasale kortikosteroider kan forekomme, spesielt ved bruk av høye doser i lang tid (se pkt. 4.4).

Veksthemming har blitt rapportert hos barn som får nasale kortikosteroider. Veksthemming er også mulig hos ungdom (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det forventes ingen overdoseringsreaksjoner ved nasal administrering.

Det er ingen tilgjengelige data på overdosering hos mennesker ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.

Inhalasjon eller oral administrering av høye doser av kortikosteroider kan medføre hemming av HPA-aksefunksjon.

Det er intet kjent spesifikt antidot mot virkestoffene i Ryaltris.

Ved en overdosering skal hensiktsmessig overvåkning av pasienten og støttebehandling iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Rhinologika og andre preparater til lokal bruk i nesen, kortikosteroider / mometason, kombinasjoner, ATC-kode: R01AD59

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Ryaltris inneholder olopatadinhydroklorid og mometasonfuroat, som har ulike virkningsmekanismer og synergistiske effekter med hensyn til symptombedring ved allergisk rhinitt og rhinokonjunktivitt.

Olopatadin er et potent, selektivt antiallergisk middel / antihistamin som utøver sine effekter ved flere forskjellige virkningsmekanismer. Det har antagonisteffekt overfor histamin (den primære mediatoren ved allergisk respons hos mennesker).

Mometasonfuroat er et topikalt glukokortikosteroid med lokale antiinflammatoriske egenskaper.

Det er sannsynlig at mekanismen bak de antiallergiske og antiinflammatoriske effektene til mometasonfuroat i stor grad kan tilskrives hemming av frisetting av mediatorer ved allergiske reaksjoner. Mometasonfuroat hemmer signifikant frisetting av leukotriener fra leukocyter hos allergiske pasienter. I cellekulturer hemmet mometasonfuroat i stor grad syntese og frisetting av IL-1, IL-5, IL-6 og TNF α , og det er også en potent hemmer av leukotrienproduksjon. I tillegg er det også en ekstremt potent hemmer av produksjon av Th2 cytokinene IL-4 og IL-5 fra humane CD4⁺ T-celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to kliniske studier (GSP 301-301 og GSP 301-304) med voksne og ungdom fra 12 års alder med allergisk rhinitt, medførte Ryaltris to sprayer i hvert nesebor to ganger daglig signifikant bedring av nesesymptomer (inkludert rhinoré, nesetetthet, nysing og kløe i nesen) sammenlignet med placebo, olopatadinhydroklorid alene og mometasonfuroat alene. Virkningsstart ble observert innen 15 minutter og definert som første tidspunkt etter behandlingsstart der det ble påvist en statistisk signifikant og klinisk relevant endring fra baseline i iTNSS (instantaneous Total Nasal Symptom Score) (inkludert rhinoré, nesetetthet, nysing og kløe i nesen) for Ryaltris sammenlignet med placebo. Resultatene fra de to kliniske studiene er oppsummert i tabell 1 og tabell 2 nedenfor.

Tabell 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline i reflektiv total nesesymptomskår (rTNSS) over 2 uker* hos voksne og ungdom ≥ 12 år med sesongbetont allergisk rhinitt i studie GSP 301-301 (fullstendig analysesett)

		Baseline	Endring fra baseline	Ryaltris forskjell i behandlingseffekt		
Behandling (2 spray/nesebor 2 ganger daglig)	N	Gjennomsnitt	LS gjennomsnitt	LS gjennomsnitt	95 % KI	P-verdi [†]
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: Gjennomsnittlig endring fra baseline i reflektiv total nesesyntomskår (rTNSS) over 2 uker* hos voksne og ungdom ≥ 12 år med sesongbetont allergisk rhinitt i studie GSP 301-304 (fullstendig analysesett)

		Baseline	Endring fra baseline	Ryaltris forskjell i behandlingseffekt		
Behandling (2 spray/nesebor 2 ganger daglig)	N	Gjennomsnitt	LS gjennomsnitt	LS gjennomsnitt	95 % KI	P-verdi [†]
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	< 0,001
Olopatadihydroklorid	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

* Gjennomsnitt av AM (ante meridium) og PM (post meridium) rTNSS for hver dag (maksimal skår = 12) og gjennomsnitt for 2 ukers behandlingsperiode.

[†] P-verdier er nominelle

KI = konfidensintervall; LS = least square (minste kvadraters metode)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt intranasal administrering av 2 sprayer per nesebor av Ryaltris (2400 mikrogram olopatadin og 100 mikrogram mometasonfuroat) to ganger daglig hos pasienter med sesongbetont allergisk rhinitt, var gjennomsnittlig ($\pm$ standardavvik) maksimal plasmaeksponering (C_{max}) $19,80 \pm 7,01$ ng/ml for olopatadin og $9,92 \pm 3,74$ pg/ml for mometasonfuroat, og gjennomsnittlig eksponering gjennom doseringsregimet (AUC_{tau}) var $88,77 \pm 23,87$ ng*time/ml for olopatadin og $58,40 \pm 27,00$ pg*time/ml for mometasonfuroat. Median tid til maksimal eksponering etter en enkeltdose var 1 time for både olopatadin og mometasonfuroat.

Det var ingen holdepunkter for farmakokinetiske interaksjoner mellom mometasonfuroat og olopatadinhydroklorid.

Distribusjon

Olopatadins proteinbinding ble rapportert som moderat på omtrent 55 % i humant serum og uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 0,1 til 1000 ng/ml. Olopatadin bindes hovedsakelig til humant serumalbumin.

Mometasonfuroats proteinbinding *in vitro* ble rapportert å være 98 % til 99 % i konsentrasjonsområdet 5 til 500 ng/ml.

Biotransformasjon

Små mengder mometasonfuroat som eventuelt svelges og absorberes gjennomgår en omfattende første passasje metabolisme i leveren.

Olopatadin har ikke omfattende metabolisme. To metabolitter, monodesmetyl- og N-oksid, ble påvist i lav konsentrasjon i urin.

In vitro-studier har vist at olopatadin ikke hemmer metabolismereaksjoner som omfatter cytokrom P-450-isozym 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Disse resultatene indikerer at det er lite sannsynlig at olopatadin vil medføre metabolismeinteraksjoner med andre samtidig administrerte virkestoffer.

Eliminasjon

Absorbert mometasonfuroat gjennomgår omfattende metabolisme, og metabolittene skilles ut i urin og galle. Etter nasal administrering var halveringstiden til mometasonfuroat i plasma ca. 18 til 20 timer hos friske forsøkspersoner.

I orale farmakokinetikkstudier var halveringstiden til olopatadin i plasma ca. 8 til 12 timer, og eliminasjon fant hovedsakelig sted ved utskillelse via nyrene. Omtrent 60-70 % av dosen ble gjenfunnet i urin som aktivt virkestoff.

Etter nasal administrering var halveringstiden til olopatadin i plasma ca. 6 til 7 timer hos friske forsøkspersoner.

Nedsatt leverfunksjon

Olopatadin:

Det forventes ingen klinisk relevant effekt av nedsatt leverfunksjon på olopatadins farmakokinetikk da det hovedsakelig utskilles uendret i urin (se pkt. 4.2).

Mometasonfuroat:

En studie utført med inhalert mometasonfuroat hos voksne med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon har vist at maksimal plasmakonsentrasjon av mometasonfuroat øker med økende alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon, men antall detekterbare nivåer var lavt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Olopatadin:

Da olopatadin skilles ut i urin hovedsakelig som uendret virkestoff, påvirker nedsatt nyrefunksjon farmakokinetikken til olopatadin med 8 ganger større plasma $AUC_{0-\infty}$ hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig kreatininclearance 13,0 ml/minutt) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en 10 mg oral dose hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (uten urinproduksjon), var plasmakonsentrasjonen av olopatadin signifikant lavere på hemodialysedagen enn på dager uten hemodialyse, noe som indikerer at olopatadin kan fjernes ved hemodialyse.

Mometasonfuroat:

Da urinutskillelse i svært liten grad bidrar til samlet eliminasjon av mometasonfuroat fra kroppen, har effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mometasonfuroat ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Eldre

Studier som sammenlignet farmakokinetikken til 10 mg orale doser av olopatadin hos unge (gjennomsnittsalder 21 år) og eldre (gjennomsnittsalder 74 år) viste ingen signifikante forskjeller i plasmakonsentrasjon (AUC), proteinbinding eller urinutskillelse av uendret modersubstans og metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Olopatadin:

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

Dyrestudier har vist redusert vekst hos diende avkom av hunner som fikk systemiske doser av olopatadin godt over anbefalt maksimalnivå for mennesker ved intranasal bruk. Olopatadin har blitt påvist i melk fra diegivende rotter etter oral administrering.

Mometasonfuroat:

Ingen toksikologiske effekter unike for mometasonfuroat ble påvist. Alle observerte effekter er typiske for denne substansgruppen og relatert til farmakologiske effekter av glukokortikoider.

Prekliniske studier viste at mometasonfuroat mangler androgen, antiandrogen, østrogen og antiøstrogen aktivitet, men i likhet med andre glukokortikoider viser en viss antiuterotrof aktivitet og forsinket vaginalåpning i dyremodeller ved høye orale doser på 56 mg/kg/døgn og 280 mg/kg/døgn.

I likhet med andre glukokortikoider viste mometasonfuroat klastogent potensiale *in vitro* ved høye konsentrasjoner. Mutagen effekt forventes imidlertid ikke ved terapeutisk relevante doser.

I studier av reproduksjonsfunksjon medførte subkutan mometasonfuroat, 15 mikrogram/kg, forlenget drektighetsperiode og lang og vanskelig fødsel med redusert overlevelse, kroppsvekt eller vektøkning hos avkom. Det var ingen effekt på fertilitet.

I likhet med andre glukokortikoider er mometasonfuroat teratogent hos gnagere og kaniner. Registrerte effekter var navlebrokk hos rotter, ganespalte hos mus og galleblæreagenesi, navlebrokk og bøyde frempoter hos kaniner. Det forekom også redusert økning av kroppsvekt hos mødre, effekter på fostervekst (lavere fostervekt og/eller forsinket ossifikasjon) hos rotter, kaniner og mus, samt redusert overlevelse hos avkom av mus.

Det karsinogene potensialet av inhalert mometasonfuroat (aerosol med CFC-drivstoff og surfaktant) i konsentrasjoner på 0,25 til 2,0 mikrogram/l ble undersøkt i 24 måneders studier på mus og rotter. Typiske glukokortikoidrelatert effekter, inkludert flere ikke-neoplastiske lesjoner, ble observert. Ingen statistisk signifikant doserelatert sammenheng ble funnet for noen av tumortypene.

Ryaltris nesep spray

Toksisitetstester ved gjentatt intranasal dosering hos rotter i en periode på opptil 13 uker med Ryaltris viste ingen nye bivirkninger sammenlignet med enkeltkomponentene.

Miljøriskovurdering (ERA)

Studier av miljørisikovurderinger har vist at mometasonfuroat kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Dibasisk natriumfosfatheptahydrat (E 339)
Karmellosenatrium (E 466)
Natriumklorid
Benzalkoniumklorid
Glyserol
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyre (E 507)
Natriumhydroksid (E 524)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Holdbarhet under bruk (etter anbrudd): 2 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nesesprayen leveres i en hvit flaske av høytetthetspolyetylen med en manuell spraypumpe av polypropylen som avgir en tilmålt dose. Spraypumpen kommer med en lilla HDPE-hette.

Pakningsstørrelser:

1 flaske à 20 ml med 56 spraydoser

1 flaske à 20 ml med 120 spraydoser

1 flaske à 30 ml med 240 spraydoser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4

Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13278

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.07.2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.06.2025