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 (Ph.Eur.) entsprechend 25 Mikrogramm Mometasonfuroat (Ph.Eur.) 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 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 wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es liegen keine Daten von Patienten mit Einschränkung der 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 ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt.

Vor der ersten Anwendung muss das Behältnis 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 ist das Behältnis mindestens 10 Sekunden lang zu schütteln. Nach jeder Anwendung des Sprays wird die Sprühdüse mit einem sauberen Taschentuch oder Papiertuch vorsichtig abgewischt und die Schutzkappe wieder aufgesetzt, um ein Verstopfen der Sprühdüse zu vermeiden. Die Flasche sollte nach der deklarierten Anzahl von Sprühstößen oder 2 Monate nach Anbruch verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Aufgrund der hemmenden Wirkung von Kortikosteroiden auf die Wundheilung dürfen Patienten nach vor kurzem erfolgten Nasenoperationen oder -verletzungen bis zur Ausheilung Kortikosteroide 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 Kortikosteroiden wurde über Perforationen der Nasenscheidewand berichtet.
Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf etwaige Ver-

änderungen der Nasenschleimhaut untersucht werden.
Die Anwendung von Ryaltris wird beim Vorliegen einer Perforation der Nasenscheidewand nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Nach intranasaler Applikation von Antihistaminika und Kortikosteroiden 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 erforderlich werden. Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf Hinweise für eine Candida-Infektion oder sonstige Anzeichen unerwünschter Wirkungen auf die Nasenschleimhaut untersucht werden.

Sehstörungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Immunsuppression

Personen, die Wirkstoffe anwenden, welche das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Kortikosteroide, sind für Infektionen anfälliger als Gesunde. Windpocken und Masern beispielsweise können bei entsprechend anfälligen Kindern oder Erwachsenen, die Kortikosteroide 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 Kortikosteroiden auf das Risiko der Entwicklung einer disseminierten Infektion auswirken, ist nicht bekannt.

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

Systemische Wirkungen der Kortikosteroide

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 Kortikosteroid-Wirkungen wie Hyperkortizismus und Suppression der Nebennierenfunktion führen. Kommt es zu solchen Veränderungen, ist Ryaltris entsprechend dem anerkannten Vorgehen beim Absetzen einer oralen Kortikosteroid-Therapie langsam auszuschleichen. Die gleichzeitige Anwendung intranasaler Kortikosteroide zusammen mit weiteren inhalativen Kortikosteroiden 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, sollte in Stresssituationen oder vor geplanten Operationen eine zusätzliche systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Die Umstellung von einem systemischen auf ein topisches Kortikosteroid 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 Kortikosteroid behandelt wurden und auf ein topisches Kortikosteroid umgestellt werden, sollten auf das Auftreten einer akuten Nebenniereninsuffizienz in Stresssituationen sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit Asthma oder anderen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden erfordern, kann eine zu rasche Reduktion der systemischen Kortikosteroid-Dosierung zu einer starken Verschlechterung der Symptomatik führen.

Somnolenz

Wie andere Antihistaminika kann Olopatadin bei manchen Patienten bei systemischer Resorption Somnolenz hervorrufen.
Die Patienten sollten angewiesen werden, nach der Anwendung von Ryaltris 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 und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen sollte vermieden werden, 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 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 Kortikosteroid erhalten. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosierung des nasal anzuwendenden Kortikosteroids 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 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 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 Präparate, 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 Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-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 Gabe eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ryaltris sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen für die Mutter jedwedes potenzielle Risiko für die Mutter, den Fetus bzw. das Kind rechtfertigt. Kinder, die von Müttern geboren werden, die während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden, sollten sorgfältig bezüglich Hypoadrenalismus beobachtet werden.

Stillzeit

Mometasonfuroat:
Es ist nicht bekannt, ob Mometasonfuroat beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Olopatadin:
Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten haben nach oraler Gabe von Olopatadin eine Ausscheidung in die Milch gezeigt (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 verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ryaltris 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 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 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
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*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis Beschwerden an der Nase	Trockene Nasenschleimhaut	Nasenentzündung Nasenschleimhauterkrankung 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 Kortikosteroiden berichtet.

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

Es wurde über Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasale Kortikosteroide 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei nasaler Anwendung 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 Kortikosteroid-Dosen kann zur Unterdrückung der HPA-Achsenfunktion führen.
Spezifische Antidote für die Wirkstoffe von Ryaltris sind nicht bekannt.
Bei einer Überdosierung sollte 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; Kortikosteroide; Mometason, Kombinationen, ATC-Code: R01AD59

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Ryaltris 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 Glukokortikosteroid 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 TNFα 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 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). Der Wirkeintritt wurde innerhalb von 15 Minuten beobachtet, definiert als der erste Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung, zu dem Ryaltris im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Veränderung des Instantaneous Total Nasal Symptom Score (bestehend aus laufender Nase, verstopfter Nase, Niesen und Nasenjucken) gegenüber dem Ausgangswert zeigte. 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)

		Ausgangswert	Abweichung vom Ausgangswert	Differenz des Behandlungseffekts durch RYALTRIS		
Behandlung (2 Sprühstöße/Nasenloch zweimal täglich)	N	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

* 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

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)

		Ausgangswert	Abweichung vom Ausgangswert	Differenz des Behandlungseffekts durch RYALTRIS		
Behandlung (2 Sprühstöße/Nasenloch zweimal täglich)	N	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 Anwendung von zwei Sprühstößen Ryaltris pro Nasenloch (2.400 Mikrogramm Olopatadin und 100 Mikrogramm Mometasonfuroat) zweimal täglich bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis betrug die mittlere (± Standardabweichung) maximale Plasmaexposition (C_{max}) 19,80 ± 7,01 ng/ml für Olopatadin bzw. 9,92 ± 3,74 pg/ml für Mometasonfuroat und die mittlere Exposition über das Dosierungsschema (AUC_{tau}) 88,77 ± 23,87 ng*h/ml für Olopatadin bzw. 58,40 ± 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, die Monodesmethyl- und die N-Oxid-Verbindung, 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 8 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 einer Leberfunktionsstörung 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 nachweisbarer Wirkstoffspiegel 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-$AUC_{0-\infty}$-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 nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Studien haben ein vermindertes Wachstum säugender Jungtiere gezeigt, wenn die Muttertiere systemische Olopatadin-Dosen erhielten, die deutlich über der empfohlenen Höchstdosierung für die intranasale Anwendung beim Menschen lagen. Nach oraler Gabe wurde Olopatadin in der Milch stillender Ratten 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 Glukokortikoiden in Zusammenhang.

Präklinische Studien zeigen, dass Mometasonfuroat keine androgene, antiandrogene, östrogene oder antiöstrogene Aktivität besitzt, jedoch, wie andere Glukokortikoide, in hohen oralen Dosen von 56 mg/kg pro Tag und 280 mg/kg pro Tag in Tiermodellen eine gewisse antiuterotrophe Aktivität besitzt und die Vaginalöffnung verzögert.

Wie andere Glukokortikoide zeigte Mometasonfuroat *in vitro* in hohen Konzentrationen 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 es kam zu einer verlängerten und schwierigen Geburt mit einer Verminderung des Überlebens und des Körpergewichts bzw. der Körpergewichtszunahme der Nachkommen. Es fand sich keine Wirkung auf die Fertilität.

Wie andere Glukokortikoide ist Mometasonfuroat bei Nagern und Kaninchen ein Teratogen. Beschriebene Wirkungen waren Hernia umbilicalis bei Ratten, Gaumenspalte bei Mäusen und Gallenblasenagenesie, 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 der Nachkommen bei Mäusen beobachtet.

Das kanzerogene Potential von inhaliertem 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 Glukokortikoiden, einschließlich mehrerer nicht-neoplastischer Läsionen. Eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde für keine der Tumorarten nachgewiesen.

Ryaltris Nasenspray

Ryaltris 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.

Umweltrisikobewertung (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Mometasonfuroat ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (siehe auch Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O (E 339)
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E 466)
Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Glycerol
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80 [pflanzlich] (E 433)
Salzsäure 36 % (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 Behältnis des Nasensprays ist eine weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einer handbetriebenen Dosierspraypumpe (Betätigungsvorrichtung) aus Polypropylen. Die Betätigungsvorrichtung ist mit einer lilafarbenen 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

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b
140 78 PRAHA 4
Tschechische Republik

Mitvertreiber:
BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. November 2021
Datum der Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2025

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung [bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.