

 26. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ryaltris, næsespray, suspension**

**0. D.SP.NR.**

31905

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ryaltris

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En afgivet dosis (den dosis, der forlader aktuatoren) indeholder mometasonfuroat­monohydrat svarende til 25 mikrogram mometasonfuroat og olopatadinhydrochlorid svarende til 600 mikrogram olopatadin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert pust indeholder 0,02 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Næsespray, suspension

Hvid, homogen suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ryaltris er indiceret til behandling af moderate til svære nasale symptomer forbundet med allergisk rhinitis hos voksne og unge på 12 år og derover.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne og unge (12 år og derover)

Den sædvanlige, anbefalede dosis er to pust i hvert næsebor to gange dagligt (morgen og aften).

Børn under 12 år

Ryaltris anbefales ikke til børn under 12 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt hos denne aldersgruppe.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos denne population.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der foreligger ingen data om patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. I betragtning af de aktive stoffers absorption, metabolisering og eliminering forventes det dog ikke, at dosisjustering er nødvendig hos disse populationer (se pkt. 5.2).

**Administrationsmåde**

Ryaltris er kun til nasal anvendelse.

Før administration af den første dosis rystes beholderen omhyggeligt, og der trykkes 6 gange på pumpen (indtil der ses en ensartet forstøvning). Hvis pumpen ikke har været brugt de seneste 14 dage eller længere, skal pumpen reaktiveres ved at trykke 2 gange på pumpen inden brug, til der ses en ensartet forstøvning.

Ryst beholderen i 10 sekunder før hver brug. Efter brug af sprayen, aftørres dysen forsigtigt med et rent lommetørklæde eller en papirserviet, og hætten sættes på igen for at undgå, at dysen stopper til. Flasken skal kasseres efter de på pakningen anførte antal doser eller senest 2 måneder efter anbrud (første brug).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ryaltris må ikke anvendes ved samtidig ubehandlet lokalinfektion i næseslimhinden, såsom herpes simplex.

Da kortikosteroider har en hæmmende indvirkning på sårheling, må patienter, som for nyligt har gennemgået nasalkirurgi eller har pådraget sig nasale traumer, ikke anvende nasale kortikosteroider, før opheling har fundet sted.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lokal nasal virkning

Der er blevet rapporteret om tilfælde af nasal ulceration og nasal septum perforation hos patienter efter intranasal applikation af antihistaminer.

Der er rapporteret om tilfælde af nasal septum perforation efter intranasal applikation af kortikosteroider.

Patienter, der anvender Ryaltris i flere måneder eller længere, bør undersøges regelmæssigt for mulige ændringer i næseslimhinden.

Ryaltris anbefales ikke i tilfælde af nasal septum perforation (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret tilfælde af epistaxis hos patienter efter intranasal applikation af antihistaminer og kortikosteroider (se pkt. 4.8).

I kliniske studier med mometasonfuroat administreret intranasalt er der set tilfælde med udvikling af lokaliserede *Candida albicans*-infektioner i næse og svælg. Når en sådan infektion udvikles, kan lokal behandling med passende lægemidler være nødvendig, og seponering af behandlingen med Ryaltris kan være påkrævet. Patienter, der anvendes Ryaltris i flere måneder eller længere, bør undersøges regelmæssigt for tegn på Candida-infektion eller andre tegn på utilsigtet påvirkning af næseslimhinden.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikal (herunder intranasalt, inhaleret og intraokulært) kortikosteroid kan der blive rapporteret om synsforstyrrelser. Hvis patienten får symptomer, såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager til synsforstyrrelserne, disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er blevet rapporteret efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan opstå overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af hvæsende vejrtrækning, efter intranasal administration af mometasonfuroatmonohydrat og olopatadinhydrochlorid. Behandlingen med Ryaltris skal seponeres, hvis sådanne reaktioner opstår (se pkt. 4.8).

Immunsuppression

Personer, der får lægemidler, der undertrykker immunsystemet, såsom kortikosteroider, er mere modtagelige for at få infektioner end raske personer. Skoldkopper og mæslinger kan for eksempel give et mere alvorligt og endda fatalt forløb hos modtagelige børn og voksne, der får kortikosteroider. Børn og voksne, der ikke har haft disse sygdomme eller ikke er blevet ordentligt immuniserede, bør være særligt opmærksomme på at undgå smitte. Det vides ikke hvordan dosis, administrationsvej og behandlingsvarighed af kortikosteroider påvirker risikoen for at udvikle en dissemineret infektion.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed, hvis overhovedet, til patienter med aktive eller latente tuberkuloseinfektioner i luftvejen, ubehandlede lokale eller systemiske svampe- eller bakterieinfektioner, systemiske virale eller parasitære infektioner eller okulær herpes simplex, da disse infektioner kan forværres.

Kortikosteroiders systemiske virkning

Potentielle systemiske virkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, katarakt, glaukom og sjældnere, en række psykiske eller adfærdsrelaterede indvirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression og aggression (specielt hos børn).

Der kan forekomme systemiske kortikosteroide indvirkninger, når intranasale steroider anvendes i højere doser end de anbefalede eller hos modtagelige personer ved de anbefalede doser. Hvis sådanne ændringer forekommer, bør dosis af Ryaltris seponeres langsomt i overensstemmelse med de godkendte procedurer for seponering af oral behandling med kortikosteroider. Samtidig anvendelse af intranasale kortikosteroider med kortikosteroider til inhalation kan øge risikoen for tegn eller symptomer på hyperkorticisme og/eller suppression af HPA-aksen.

Hvis der er evidens for anvendelse af højere doser end de anbefalede, bør supplerende systemisk kortikosteroid-behandling overvejes i perioder med stress og ved elektiv kirurgi.

Udskiftning af et systemisk kortikosteroid med et topisk kortikosteroid kan ledsages af tegn på binyreinsufficiens, og nogle patienter kan opleve abstinenssymptomer (f.eks. led- og/eller muskelsmerter, træthed og depression). Patienter, der tidligere har fået behandling med systemiske kortikosteroider i længere perioder, og som overføres til behandling med topiske kortikosteroider, bør overvåges nøje for akut binyreinsufficiens som reaktion på stress. Hos patienter, der har astma eller andre kliniske tilstande, der kræver langvarig systemisk kortikosteroid-behandling, kan et for hurtigt fald i systemiske kortikosteroider medføre en svær forværring af deres symptomer.

Somnolens

Ligesom andre antihistaminer kan olopatadin forårsage somnolens hos nogle patienter, når de absorberes systemisk.

Patienterne bør advares mod at beskæftige sig med aktiviteter, der kræver fuld mental opmærksomhed og motorisk koordination, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, efter administration af Ryaltris. Samtidig brug af Ryaltris med alkohol eller andre centralnervesystem (CNS)-depressiva bør undgås, da der kan forekomme yderligere reduktion i årvågenhed og CNS-præstation.

Der er rapporteret om somnolens efter administration af Ryaltris i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Virkning af antihistaminer

Samtidig brug af olopatadin (f.eks. øjendråber) og andre antihistaminer administreret nasalt, okulært eller oralt kan øge risikoen for antihistamin-bivirkninger.

Pædiatrisk population

Det anbefales, at højden af børn kontrolleres regelmæssigt under længerevarende behandling med nasale kortikosteroider. Hvis væksten forsinkes, bør behandlingen revurderes med det formål om muligt at reducere dosis af nasal kortikosteroid til den laveste dosis, ved hvilken effektiv symptomkontrol er opretholdt. Herudover bør det overvejes at henvise patienten til en pædiatrisk specialist.

Hjælpestoffer

Ryaltris indeholder 0,02 mg benzalkoniumchlorid i hvert pust. Benzalkoniumchlorid kan medføre irritation eller hævelse i næsen, især under langvarig anvendelse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Ryaltris.

Lægemiddelinteraktioner forbundet med kombinationen af olopatadin og mometasonfuroat forventes at afspejle dem, som kan forekomme med de enkelte komponenter, da der ikke blev observeret nogen farmakokinetisk interaktion mellem olopatadin og mometason­furoat, når de blev administreret i kombination.

*Olopatadin:*

Der forventes ingen interaktioner mellem olopatadin og andre lægemidler (se pkt. 5.2).

*Mometasonfuroat:*

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Mometasonfuroat:*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af mometasonfuroat til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

*Olopatadin:*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af intranasal olopatadin til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3).

Ryaltris bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer de mulige risici for moderen, fosteret eller spædbarnet. Spædbørn, hvis mor har fået kortikosteroider under graviditeten, skal observeres omhyggeligt for hypoadrenalisme.

Amning

*Mometasonfuroat:*

Det er ukendt, om mometasonfuroat udskilles i human mælk.

*Olopatadin:*

De tilgængelige data fra dyr har vist, at olopatadin udskilles i mælken efter oral administration (se yderligere oplysninger i pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Ryaltris seponeres/ikke initieres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger kun begrænsede data med hensyn til fertilitet.

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende mometasonfuroats indvirkning på fertiliteten. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, men ingen indvirkning på fertiliteten.

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende indvirkningen af olopatadin på fertiliteten.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der kan forekomme svimmelhed, letargi, træthed og somnolens i enkelte tilfælde ved brug af Ryaltris. I disse tilfælde kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner påvirkes. Alkohol kan forstærke denne virkning.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning under behandling med Ryaltris var dysgeusi (ubehagelig smag forbundet med stofferne i lægemidlet), epistaxis og nasalt ubehag.

Bivirkningstabel

Der er indberettet følgende bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Systemorganklasse** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Bakteriel vaginose | Pharyngitis\*Øvre luftvejsinfektion\* |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, bronkospasme og dyspnø\* |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | AngstDepressionSøvnløshed |  |
| Nervesystemet | Dysgeusi (ubehagelig smag) | SvimmelhedHovedpineSomnolens | LetargiMigræne |  |
| Øjne |  |  | Sløret synTørre øjneUbehag i øjnene | Katarakt\*Glaukom\*Øget intraokulært tryk\* |
| Øre og labyrint |  |  | Øresmerter |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | EpistaxisNasalt ubehag | Nasal tørhed | Nasal inflammationNasal mukosal forstyrrelseOropharyngeal smerteNysenIrritation i svælget | Perforering i næseseptum\* |
| Mave-tarm-kanalen |  | MundtørhedMavesmerterKvalme | ObstipationØm tunge |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Træthed |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer  |  |  | Laceration |  |

\*rapporteret med brug af kortikosteroider.

Der kan forekomme systemiske virkninger ved brug af nogle nasale kortikosteroider, især når de anvendes ved høje doser i længere tid (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om væksthæmning hos børn, der fik nasale kortikosteroider. Væksthæmning kan muligvis også forekomme hos unge (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der forventes ikke overdoseringsreaktioner med den nasale administrationsvej.

Der foreligger ingen data hos mennesker vedrørende overdosering ved utilsigtet eller bevidst indtagelse.

Inhalation eller oral administration af meget store doser kortikosteroider kan medføre suppression af HPA-aksens funktion.

Der findes ingen specifikke antidoter mod Ryaltris’ aktive indholdsstoffer.

I tilfælde af overdosering bør der iværksættes passende overvågning og understøttende behandling af patienten.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dekongestanter og andre nasale præparater til topisk anvendelse, kortikosteroider/mometason, kombinationer. ATC-kode: R 01 AD 59.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Ryaltris indeholder olopatadinhydrochlorid og mometasonfuroat, der har forskellige virkemåder og viser synergistisk virkning med hensyn til forbedring af symptomer på allergisk rhinitis.

Olopatadin er et potent selektivt antiallergisk/antihistaminsk middel, der udøver sin virkning igennem flere særskilte virkningsmekanismer. Det antagoniserer histamin (den primære mediator af allergisk respons hos mennesker).

Mometasonfuroat er et topikalt glucokortikosteroid med lokale antiinflammatoriske egenskaber.

Sandsynligvis kan en stor del af mekanismen bag mometasonfuroats antiallergiske og antiinflammatoriske virkninger tilskrives evnen til at hæmme frigivelsen af mediatorer af allergiske reaktioner. Mometasonfuroat har en signifikant hæmmende indvirkning på frigørelsen af leukotriener fra leukocytter hos allergiske patienter. I cellekulturer blev det vist, at mometasonfuroat medfører stor hæmning af syntesen og frigørelsen af IL-1, IL-5, IL-6 og TNFα. Mometasonfuroat er også en potent hæmmer af leukotrien-produktionen. Herudover udviser mometasonfuroat også en særdeles potent hæmning af produktionen af Th2-cytokiner, IL-4 og IL-5 fra humane CD4+ T-celler.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 2 kliniske studier (GSP 301‑301 og GSP 301‑304) hos voksne og unge på 12 år og derover med allergisk rhinitis forbedrede Ryaltris to pust i hvert næsebor to gange dagligt nasale symptomer (omfattende rhinorré, nasal kongestation, nysen og nasal kløe) sammenlignet med placebo, olopatadinhydrochlorid alene og mometasonfuroat alene. Resultaterne af den 2 kliniske studier er opsummeret i tabel 1 og tabel 2 nedenfor.

**Tabel 1: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i samlede reflekterende nasale symptomer over 2 uger\* hos voksne og unge ≥ 12 år med sæsonbetinger allergisk rhinitis i studie GSP 301‑301 (fuldt analysesæt)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ***Baseline*** | **Ændring fra *baseline*** | **Ryaltris forskel i behandlingseffekt** |
| Behandling (2 pust/næsebor to gange dagligt) | N | Gennemsnit | LS gennemsnit | LS gennemsnit | 95 % CI | P-værdi† |
| 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 |

**Tabel 2: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i samlede reflekterende nasale symptomer over 2 uger\* hos voksne og unge ≥ 12 år med sæsonbetinger allergisk rhinitis i studie GSP 301‑304 (fuldt analysesæt)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ***Baseline*** | **Ændring fra *baseline*** | **Ryaltris forskel i behandlingseffekt** |
| Behandling (2 pust/næsebor to gange dagligt) | N | Gennemsnit | LS gennemsnit | LS gennemsnit | 95 % CI | P-værdi† |
| Ryaltris  | 291 | 10,9 | ‑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 |

\* Gennemsnit af samlede reflekterende nasale symptomer morgen og aften for hver dag (maksimum‑score = 12) og gennemsnitligt over 2-ugers behandlingsperioden.

† p-værdier er nominelle.

CI = Konfidensinterval. LS = Mindste kvadrat.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter gentagen intranasal administration af Ryaltris 2 pust pr. næsebor (2.400 mikrogram olopatadin og 100 mikrogram mometasonfuroat) to gange dagligt hos patienter med sæsonbetinget allergisk rhinitis var den gennemsnitlige (± standardafvigelse) maksimale plasmaeksponering (Cmax) 19,80 ± 7,01 ng/ml for olopatadin og 9,92 ± 3,74 pg/ml for mometasonfuroat, og den gennemsnitlige eksponering over doseringsregimet (AUCtau) var 88,77 ± 23,87 ng\*time/ml for olopatadin og 58,40 ± 27,00 pg\*time/ml for mometasonfuroat. Mediantiden til maksimal eksponering fra en enkelt dosis var 1 time for både olopatadin og mometasonfuroat.

Der var ingen tegn på farmakokinetiske interaktioner mellem mometasonfuroat og olopatadinhydrochlorid.

Fordeling

Olopatadins proteinbinding blev rapporteret som moderat (ca. 55 %) i humant serum og uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 0,1 til 1.000 ng/ml. Olopatadin bindes hovedsageligt til humant serumalbumin.

Proteinbindingen *in vitro* for mometasonfuroat blev rapporteret at være 98 % til 99 % i koncentrationsintervallet fra 5 til 500 ng/ml.

Biotransformation

Den lille mængde mometasonfuroat, som eventuelt synkes og absorberes, undergår udtalt *first pass*‑metabolisering i leveren.

Olopatadin metaboliseres ikke i vid udstrækning. To metabolitter, mono-desmethyl og N-oxid, blev påvist i lave koncentrationer i urinen.

*In vitro*‑studier har vist, at olopatadin ikke hæmmer metaboliske reaktioner, der involverer cytokrom P-450 isoenzymerne 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Disse resultater indikerer, at det er usandsynligt at olopatadin resulterer i metaboliske interaktioner med andre samtidigt administrerede aktive stoffer.

Elimination

Absorberet mometasonfuroat metaboliseres ekstensivt, og metabolitterne udskilles i urin og galde. Efter nasal administration var plasmahalveringstiden af mometasonfuroat ca. 18 til 20 timer hos raske voksne.

I orale farmakokinetiske studier var plasmahalveringstiden for olopatadin ca. 8 til 12 timer, og eliminationen skete primært via nyrerne. Ca. 60-70 % af dosen blev genfundet i urinen som aktivt stof.

Efter nasal administration var plasmahalveringstiden af olopatadin ca. 6 til 7 timer hos raske voksne.

Nedsat leverfunktion

*Olopatadin:*

Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning af nedsat leverfunktion på olopatadins farmakokinetik, da det overvejende udskilles uændret via urinen (se pkt. 4.2).

*Mometasonfuroat:*

Et studie udført med inhaleret mometasonfuroat hos voksne med let, moderat og svært nedsat leverfunktion har vist, at de maksimale plasmakoncentrationer af mometasonfuroat synes at stige med sværhedsgraden af nedsat leverfunktion, imidlertid var antallet af detekterbare niveauer få (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

*Olopatadin:*

Eftersom olopatadin primært udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof, medfører nedsat nyrefunktion ændringer i farmakokinetikken af olopatadin med en 8 gange større plasma AUC0-∞ hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance på 13,0 ml/min) sammenlignet med raske voksne. Efter en oral dosis på 10 mg hos patienter i hæmodialyse (uden diurese) var olopatadins plasmakoncentration signifikant lavere på hæmodialysedage end på dage uden hæmodialyse, hvilket tyder på, at olopatadin kan fjernes ved hjælp af hæmodialyse.

*Mometasonfuroat:*

På grund af det meget lille bidrag fra urinvejen i forhold til total eliminering af mometasonfuroat fra kroppen er indvirkningen af nedsat nyrefunktion på mometasonfuroats farmakokinetik ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

*Ældre*

I studier, hvor der blev foretaget en sammenligning af farmakokinetikken af orale olopatadin-doser på 10 mg hos henholdsvis unge (gennemsnitsalder 21 år) og ældre (gennemsnitsalder 74 år), blev der ikke set nogen signifikant forskel i plasmakoncentrationen (AUC), proteinbindingen eller urinudskillelsen af uomdannet moderstof og metabolitter.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Olopatadin:*

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

Dyrestudier har vist nedsat vækst hos diende afkom af moderdyr, der fik systemiske doser af olopatadin, der lå godt over det anbefalede maksimumniveau til intranasal anvendelse hos mennesker. Der er fundet olopatadin i mælken hos diegivende rotter efter oral administration.

*Mometasonfuroat:*

Der kunne ikke påvises toksiske virkninger alene forårsaget af mometasonfuroat. Alle de observerede virkninger fandtes typiske for denne gruppe af stoffer og var relaterede til glukokortikoiders farmakologiske virkninger.

Non-kliniske studier har vist, at mometasonfuroat er uden androgen, antiandrog, østrogen eller antiøstrogen aktivitet, men som andre glukokortikoider har det nogen antiuterotrofisk aktivitet og forsinker den vaginale åbning i dyremodeller ved høje orale doser på 56 mg/kg/dag og 280 mg/kg/dag.

Som andre glukokortikoider udviste mometasonfuroat et klastogent potentiale *in vitro* ved høje koncentrationer. Ingen mutagene påvirkninger kan imidlertid forventes ved terapeutisk relevante doser.

I reproduktionsstudier forlængede subkutant mometasonfuroat i doser på 15 mikrogram/kg drægtighedstiden og forlængede og besværliggjorde fødslen med nedsat overlevelse, lavere vægt eller langsommere vægtøgning hos afkommet. Der var ingen indvirkning på fertiliteten.

Som andre glukokortikoider er mometasonfuroat teratogent hos gnavere og kaniner. De observerede indvirkninger var umbilikalhernie hos rotter, ganespalte hos mus samt galdeblære-agenesi, umbilikalhernie og bøjede forpoter hos kaniner. Der var også en reduktion i vægtøgningen hos den drægtige, indvirkning på fostertilvæksten (lavere fostervægt og/eller forsinket ossifikation) hos rotter, kaniner og mus samt nedsat overlevelse for musens afkom.

Det karcinogene potentiale af inhaleret mometasonfuroat (aerosol med CFC-drivgas og surfaktant) ved koncentrationer på 0,25 til 2,0 mikrogram/l blev undersøgt i studier af 24 måneders varighed hos mus og rotter. Der blev observeret typiske glukokortikoid-relaterede indvirkninger herunder også adskillige ikke-neoplastiske forandringer. Der blev ikke fundet statistisk signifikant dosis-respons sammenhæng for nogen af disse tumor-typer.

*Ryaltris Næsespray*

Studier af toksicitet efter gentagne intranasale doser med Ryaltris hos rotter i op til 13 uger viste ingen nye bivirkninger sammenlignet med de enkelte komponenter.

Miljørisikovurdering (ERA)

Miljørisikovurderingsundersøgelser har vist, at mometasonfuroat kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Dibasisk natriumphosphatheptahydrat (E 339)

Carmellosenatrium (E 466)

Natriumchlorid

Benzalkoniumchlorid

Glycerol

Dinatriumedetat

Polysorbat 80 (E 433)

Saltsyre (E 507)

Natriumhydroxid (E 524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud (efter først brug): 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Næsesprayen er emballeret i en hvid flaske af højdensitets polyethylen, der er forsynet med en manuel spraypumpe-aktuator af polypropylen, der giver afmålte doser. Aktuatoren er udstyret med en lilla HDPE-hætte.

Pakningsstørrelser:

1 flaske indeholdende 20 ml med 56 doser.

1 flaske indeholdende 20 ml med 120 doser.

1 flaske indeholdende 30 ml med 240 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 14078 Prag 4

Tjekkiet

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63820

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. marts 2025