

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РІАЛТРИС

(RYALTRIS)

Склад:

діючі речовини: олопатадину гідрохлорид і мометазону фууроат;

1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фууроату моногідрату еквівалентно мометазону фууроату 25 мкг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна та натрію карбоксиметилцелюлоза; натрію гідрофосфат, гептагідрат; натрію карбоксиметилцелюлоза; натрію хлорид; бензалконію хлориду 50% розчин; бензалконію хлорид; динатрію едетат; полісорбат 80; кислота хлористоводнева; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Спрей назальний дозований, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла гомогенна суспензія без грудок.

Фармакотерапевтична група.

Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбінований протинабряковий засіб для місцевого застосування, який містить олопатадину гідрохлорид та мометазону фууроат.

Олопатадин є антагоністом гістамінових H₁-рецепторів. Антигістамінна активність олопатадину була підтверджена в ізольованих тканинах, на моделях тварин та у людей.

Мометазону фууроат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Точний механізм дії кортикостероїдів при алергічному риніті поки що невідомий. Кортикостероїди демонструють широкий діапазон дії на різні клітини, а саме на гепариноцити, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, а також на медіатори запалення (гістамін, ейкозаноїди, лейкотрієни та цитокіни). Механізм протизапальної та протиалергічної дії мометазону фууроату в основному пов'язаний з його здатністю пригнічувати вивільнення медіаторів алергічних реакцій.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після інтраназального застосування 2 впорскувань в кожную ніздрю препарату Ріалтрис (загальна доза 2660 мкг олопатадину гідрохлориду та 100 мкг мометазону фууроату) двічі на день у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом середня пікова концентрація в плазмі (C_{max}) становить 19,80±7,01 нг/мл для олопатадину та 9,92±3,74 пг/мл для мометазону фууроату, а середній системний вплив при зазначеному режимі дозування (AUC) становив 88,77±23,87 нг/мл*год для олопатадину та 58,40±27,00 пг/мл*год для мометазону фууроату.

Середній час досягнення пікової концентрації олопатадину та мометазону фуurato після прийому разової дози становить 1 годину.

Системну біодоступність олопатадину та мометазону фуurato після інтраназального застосування препарату Ріалтріс оцінювали як порівнянну із такою при застосуванні окремо олопатадину та мометазону фуurato у вигляді монотерапій.

Розподіл

Зв'язування олопатадину з білками в сироватці крові людини є помірним, приблизно 55 %, і не залежить від концентрації лікарського засобу, яка знаходиться в діапазоні від 0,1 до 1000 нг/мл. Олопатадин переважно зв'язується з сироватковим альбуміном людини.

In vitro зв'язування мометазону фуurato з білками плазми становить 98-99 % при концентраціях від 5 до 500 нг/мл.

Метаболізм

Олопатадин не піддається екстенсивному метаболізму. З огляду на профілі метаболітів в плазмі після перорального застосування [¹⁴C] олопатадину, в плазмі людини циркулює щонайменше 6 другорядних метаболітів. Олопатадин складає 77 % загальної пікової радіоактивності в плазмі, а всі метаболіти сукупно складають <6 %. Два з них були визначені як олопатадину N-оксид та олопатадину N-десметил. У дослідженнях *in vitro* кДНК-експресованих ізоферментів цитохрому CYP людини та флавіновмісних монооксигеназ (FMO) утворення олопатадину N-десметилу (M1) каталізується переважно за допомогою системи CYP3A4, тоді як олопатадину N-оксид (M3) переважно каталізується за допомогою FM01 та FM03. Олопатадин у концентраціях до 33900 нг/мл не пригнічує метаболізм специфічних *in vitro* субстратів CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. Потенціал олопатадину та його метаболітів як індукторів CYP ферментів не оцінювали.

Дослідження показали, що мометазону фуurato після прийому всередину та абсорбції піддається екстенсивному метаболізму з формуванням кількох метаболітів. У плазмі не виявлено основних метаболітів. Після інкубації *in vitro* один з другорядних утворених метаболітів являє собою 6β-гідроксимометазону фуurato. У мікросомах печінки людини формування метаболіту регулюється цитохромом CYP3A4.

Виведення

Після одноразового інтраназального введення комбінації олопатадину та мометазону фуurato середній період напіввиведення олопатадину та мометазону фуurato становив відповідно 8,63 та 18,11 години.

Олопатадин переважно виводиться із сечею. Приблизно 70 % пероральної дози [¹⁴C] олопатадину гідрохлориду виводиться із сечею та 17 % – з калом. 86 % дози лікарського засобу, що виводиться із сечею протягом перших 24 годин, є незмінним олопатадином, а решта складається з олопатадину N-оксиду та олопатадину N-десметилу.

Після внутрішньовенного застосування ефективний період напіввиведення мометазону фуurato з плазми становив 5,8 години. Введена доза препарату виводиться у вигляді метаболітів переважно із жовчю і незначна її кількість – із сечею.

Фармакокінетика у окремих груп пацієнтів

Фармакокінетичні дослідження препарату Ріалтріс у окремих груп пацієнтів не проводились. Очікується, що фармакокінетика комбінації олопатадину та мометазону фуurato відобразатиме фармакокінетичні властивості окремих компонентів, оскільки фармакокінетика цієї комбінації є аналогічною фармакокінетиці окремих компонентів.

Печінкова недостатність

Спеціальних фармакокінетичних досліджень впливу комбінації олопатадину та мометазону фуurato на печінкову недостатність не проводили. Шляхом метаболізму виводиться незначна частина дози олопатадину.

Після введення разової інгаляційної дози, яка дорівнювала 400 мкг мометазону фуurato, пацієнтам з легким ($n = 4$), помірним ($n = 4$) та тяжким ($n = 4$) порушенням функції печінки лише у 1 або 2 пацієнтів у кожній групі виявляли пікові концентрації мометазону фуurato в плазмі від 50 до 105 пг/мл. Встановлено, що пікові плазмові концентрації збільшуються залежно від тяжкості порушення функції печінки; однак кількість виявлених пікових рівнів була незначною.

На підставі даних, отриманих при застосуванні окремих компонентів, пацієнтам з печінковою недостатньою корекція дози препарату Ріалтріс не потрібна.

Ниркова недостатність

Середні значення C_{\max} для олопатадину після одноразового інтраназального введення помітно не відрізнялися у здорових добровольців (18,1 нг/мл) та пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції нирок (від 15,5 до 21,6 нг/мл). Середній рівень AUC_{0-12} у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м²) був у 2 рази вищим порівняно із здоровими добровольцями. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок максимальна концентрація олопатадину в плазмі в рівноважному стані була приблизно в 10 разів меншою за концентрації, що спостерігалися після застосування більш високих пероральних доз, 20 мг двічі на день, які добре переносилися.

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику мометазону фуurato детально не досліджували.

На підставі даних, отриманих при застосуванні окремих компонентів, пацієнти з порушеннями функції нирок не потребують корекції дози.

Вік

Фармакокінетику препарату Ріалтріс у пацієнтів віком до 12 років не досліджували. Популяційний аналіз фармакокінетики у пацієнтів віком від 12 років показав, що вік не впливає на фармакокінетику олопатадину та мометазону фуurato як складових препарату Ріалтріс.

Контрольовані клінічні дослідження довели, що інтраназальні кортикостероїди можуть призвести до зниження швидкості росту у дітей. Цей ефект спостерігався за відсутності лабораторних даних про пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи (ГН), що свідчить про те, що швидкість росту є більш чутливим показником системної дії кортикостероїдів у дітей, ніж деякі часто використовувані тести функції ГН-системи. Довгострокові наслідки такого пригнічення швидкості росту, пов'язаного із застосуванням інтраназальних кортикостероїдів, включаючи вплив на кінцевий зріст дорослої людини, невідомі.

Застосування пацієнтам літнього віку

За даними, отриманими у 145 пацієнтів віком від 65 років, а також у молодих пацієнтів, яким застосовували препарат Ріалтріс в плацебо- та активноконтрольованому дослідженні, загальні відмінності у безпеці чи ефективності препарату не спостерігалися.

Стать та раса

На основі популяційного аналізу фармакокінетики препарату Ріалтріс доведено, що стать та раса не впливають на фармакокінетику олопатадину та мометазону фууроату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сезонний алергічний риніт.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фууроату або до інших компонентів препарату.

Наявність нелікованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини.

Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати препарат Ріалтріс до повного одужання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень лікарської взаємодії комбінації фіксованих доз олопатадину гідрохлориду та мометазону фууроату у вигляді назального спрею не проводилося. Очікується, що будь-які лікарські взаємодії цієї комбінації будуть аналогічними таким окремих компонентів, оскільки фармакокінетичної взаємодії олопатадину і мометазону фууроату, що застосовуються у вигляді комбінації, не спостерігається.

Олопатадин: лікарська взаємодія з інгібіторами печінкових ферментів не передбачається, оскільки олопатадин переважно виводиться нирками. Олопатадин не пригнічує *in vitro* метаболізм специфічних субстратів для CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. З огляду на це, лікарської взаємодії, що спричиняє пригнічення системи цитохрому P450, не очікується. Через помірне зв'язування олопатадину з білками плазми (55 %) міжлікарських взаємодій внаслідок витіснення із білків плазми також не очікується.

Мометазону фууроат: дослідження показали, що мометазону фууроат у всіх досліджуваних видів в першу чергу і великою мірою метаболізується у печінці до кількох метаболітів. Дослідження *in vitro* підтвердили основну роль цитохрому P450(CYP)3A4 в метаболізмі цієї сполуки. Одночасне застосування з кетоконазолом, потужним інгібітором CYP3A4, може збільшувати концентрацію мометазону фууроату в плазмі.

Особливості застосування.

Місцеві ефекти

Після інтраназального застосування антигістамінних засобів повідомлялося про випадки утворення виразок у порожнині носа та перфорації носової перегородки.

Після інтраназального застосування кортикостероїдів повідомлялося про поодинокі випадки перфорації носової перегородки.

Після інтраназального застосування антигістамінних засобів та кортикостероїдів повідомлялося про випадки носової кровотечі.

У клінічних дослідженнях мометазону фуорату, який вводили інтраназально, в окремих випадках спостерігався розвиток локалізованої грибкової інфекції носа і глотки (*Candida albicans*). У разі виникнення грибкової інфекції застосування препарату Ріалтріс слід припинити і розпочати відповідне лікування. Пацієнти, які застосовують препарат Ріалтріс протягом декількох місяців або довше, повинні періодично проходити огляд на наявність інфекції *Candida* або інших ознак несприятливого впливу на слизову оболонку носа. У клінічних дослідженнях препарату Ріалтріс випадки захворювання на інфекцію *Candida* не зареєстровані.

Глаукома та катаракта

Назальні і інгаляційні кортикостероїди можуть призвести до розвитку глаукоми та/або катаракти. Тому необхідний періодичний огляд у офтальмолога пацієнтам з погіршенням зору або з підвищенням внутрішньоочного тиску, глаукомою та/або катарактою в анамнезі.

Реакції підвищеної чутливості

Реакції підвищеної чутливості, в тому числі випадки свистячого дихання, можуть виникати після інтраназального застосування мометазону фуорату. У такому разі терапію препаратом Ріалтріс слід припинити.

Імуносупресія

Пацієнти, які лікуються препаратами, що пригнічують імунну систему, більш сприйнятливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітрянка та кір мають більш тяжкий перебіг у дітей та дорослих зі зниженим імунітетом, які застосовують кортикостероїди. Такі пацієнти потребують особливої уваги та застосування противірусних препаратів або вакцинації. Вплив дози, способу та тривалості застосування кортикостероїдів на ризик розвитку генералізованої інфекції поки що невідомий.

Назальний спрей з мометазону фуоратом слід застосовувати з обережністю або не застосовувати зовсім хворим з активною або латентною туберкульозною інфекцією респіраторного тракту, а також при нелікованій грибковій, бактеріальній, системній вірусній інфекції або при інфекції *herpes simplex* з ураженням очей.

Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему (ГГН)

При тривалому застосуванні інтраназальних кортикостероїдів, особливо у високих дозах, можуть відмічатися системні ефекти, такі як гіперадренкортицизм і адренальна супресія. Важливо, щоб при досягненні терапевтичного ефекту доза інтраназальних кортикостероїдів була знижена до мінімальної ефективної дози, яка контролює перебіг захворювання, щоб уникнути розвитку системних побічних ефектів.

У разі появи ознак розвитку небажаного системного впливу лікування препаратом Ріалтріс слід поступово припинити.

Супутне застосування інтраназальних кортикостероїдів з іншими інгаляційними кортикостероїдами може збільшити ризик розвитку гіперкортицизму та/або пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі.

Перехід від лікування кортикостероїдами системної дії на лікування кортикостероїди місцевої дії може супроводжуватись ознаками наднирковозалозної недостатності, а у деяких пацієнтів можуть виникати симптоми відміни (наприклад біль у суглобах та/або м'язах, запаморочення та депресія). Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які протягом тривалого періоду отримували кортикостероїди системної дії та змінили терапію на кортикостероїди місцевої дії, щодо розвитку гострої недостатності надниркових залоз у відповідь на стрес. У пацієнтів, які хворіють на бронхіальну астму або мають інші клінічні стани, що вимагають тривалого системного лікування кортикостероїдами, занадто швидке зниження дози системних кортикостероїдів може спричинити загострення симптомів основного захворювання.

Вплив на динаміку росту у дітей

Кортикостероїди можуть призвести до затримки росту у дітей. Рекомендується регулярно стежити за динамікою росту дітей, які лікуються інтраназальними кортикостероїдами протягом тривалого часу.

Сонливість

Пацієнтів, які лікуються препаратом Ріалтріс, слід попереджувати про небезпеку певних видів діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги та координації рухів, наприклад, експлуатація механізмів або керування автомобілем. Слід уникати одночасного застосування препарату Ріалтріс з алкоголем або іншими депресантами центральної нервової системи, оскільки в клінічних дослідженнях повідомлялося про додаткове зниження концентрації уваги та додаткові порушення функції центральної нервової системи.

У ході клінічних досліджень після застосування препарату Ріалтріс були зареєстровані випадки сонливості.

Препарат Ріалтріс містить бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення слизової оболонки носа і бронхоспазм.

При застосуванні препарату слід запобігати попаданню спрею в очі або рот.

У флаконі препарату Ріалтріс, що містить 240 доз, є достатня кількість лікарського засобу, необхідного для 30 днів регулярного використання. Слідкуйте за кількістю днів під час лікування препаратом Ріалтріс. Не застосовуйте той же самий флакон через 30 днів використання або після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Не враховуйте розприскування, які виконують для першої активації флакона. Зберігайте флакон з препаратом у вертикальному положенні і закритим захисним ковпачком.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Спеціальних досліджень дії препарату Ріалтріс у період вагітності або годування груддю не проводилося.

Застосування у період вагітності.

Репродуктивні дослідження та дослідження розвитку на тваринах проводилися для олопатадину при пероральному застосуванні та мометазону фуuratoу при підшкірному, пероральному та місцевому застосуванні. Дослідження на тваринах показали наявність побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, на плід та потомство після системного впливу олопатадину гідрохлориду та мометазону фуuratoу. Вади розвитку у тварин внаслідок системного впливу мометазону фуuratoу відповідають відомому ефекту кортикостероїдів.

Оскільки репродуктивні дослідження на тваринах не завжди передбачають реакцію людини, у період вагітності препарат Ріалтріс слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Застосування у період годування груддю.

Невідомо, чи потрапляє олопатадину гідрохлорид та мометазону фууроат у грудне молоко людини. Олопатадин після перорального застосування був виявлений в молоці щурів. Невідомо, чи може місцеве інтраназальне застосування призвести до достатньої системної абсорбції, щоб спричинити виділення у грудне молоко у кількості, що визначається.

Оскільки більшість препаратів виділяється в грудне молоко, слід дотримуватися особливої обережності при призначенні препарату Ріалтріс жінкам, що годують груддю і застосовувати препарат лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування препаратом Ріалтріс пацієнтів слід попередити про необхідність утримуватись від роботи, що вимагає підвищеної концентрації уваги та швидкості реакцій, наприклад, експлуатація механізмів або керування автотранспортом.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для інтраназального застосування.

Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 впорскування в кожную ніздрю 2 рази на добу.

Застосування назального спрею

Перед кожним застосуванням флакон необхідно добре струснути. Після цього зняти захисний ковпачок. Перед першим використанням флакона слід натиснути на дозуючий пристрій 6 разів поспіль та вивільнити спрей у повітря, тримаючи флакон якнайдалі від очей та обличчя, до появи рівномірного розприскування. Якщо назальний спрей не використовувався більше 14 днів, перед використанням потрібно добре струснути флакон і натиснути на дозуючий насос-розпилювач 2 рази або до появи рівномірного розприскування. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. Після очищення носа суспензію впорскують в кожную ніздрю, при цьому голову слід утримувати трохи нахиленою вниз. Після застосування наконечник розпилювача треба протерти і накрити захисним ковпачком.

Не розприскуйте спрей в очі або безпосередньо на носову перегородку (стінку між 2 ніздрями).

Не слід очищувати ніс протягом наступних 15 хвилин після застосування спрею, щоб забезпечити дію препарату. Не закидайте голову назад після впорскування, щоб запобігти потраплянню лікарського засобу у горло.

Діти.

Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії.

Передозування.

Про випадки передозування препаратом Ріалтріс не повідомлялося. Відповідно, немає даних про наслідки гострого або хронічного передозування.

Препарат Ріалтріс містить комбінацію олопатадину гідрохлориду та мометазону фуurato; отже, ризики, пов'язані з передозуванням окремих компонентів, що описані нижче, стосуються і препарату Ріалтріс.

Гостре передозування цієї лікарською формою мало ймовірно, оскільки в одному флаконі препарату Ріалтріс, призначеному для застосування протягом 30 днів (240 доз), міститься приблизно 160 мг олопатадину гідрохлориду та 6 мг мометазону фуurato.

Олопатадину гідрохлорид: симптоми передозування антигістамінними засобами можуть включати сонливість у дорослих та спочатку збудження та гіперактивність, а потім сонливість у дітей. Специфічного антидоту для олопатадину гідрохлориду не існує. У разі передозування рекомендується симптоматичне та підтримуюче лікування.

Мометазону фуورات: через низьку системну біодоступність та відсутність в клінічних дослідженнях гострих системних проявів, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, мало ймовірно, що передозування потребуватиме іншої терапії, ніж спостереження. Інтраназальне введення 1600 мг (8-кратна рекомендована добова доза мометазону фуurato в препараті Ріалтріс) щодня протягом 29 днів у здорових добровольців не показало збільшення частоти побічних ефектів. У дослідженні за участю добровольців, що застосовували однократні інтраназальні дози по 4000 мкг та пероральні інгаляційні дози по 8000 мкг, побічні реакції не спостерігалися. Хронічне передозування будь-яким з кортикостероїдів може призвести до виникнення симптомів гіперкортицизму.

Побічні реакції.

Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтріс у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні.

З боку нервової системи: дисгевзія – часто; запаморочення, в'ялість, сонливість, тривожність, безсоння – нечасто.

Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції дихальних шляхів – нечасто.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистяче дихання – нечасто.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасто.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасто.

Після інтраназального застосування кортикостероїдів в окремих випадках можуть спостерігатися небажані явища, а саме:

з боку імунної системи: алергічні реакції негайного типу (наприклад бронхоспазм, диспное), анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк;

з боку органів зору: глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, катаракта, нечіткість зору.

У довгостроковому клінічному дослідженні з безпеки (52 тижні лікування) 593 пацієнти з цілорічним алергічним ринітом повідомляли про такі побічні ефекти при застосуванні препарату Ріалтріс: алергічні реакції, кон'юнктивіт, дискомфорт в очах, діарея, нудота, запор, головний біль та втома.

Системні та місцеві кортикостероїди можуть призводити до таких небажаних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»): виразки слизової оболонки

носа, перфорація носової перегородки, носові кровотечі, погіршення загоєння ран та розвиток локалізованої грибової інфекції носа і глотки (*Candida albicans*), глаукома та катаракта, сонливість, імуносупресія, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі, у тому числі затримка росту у дітей.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Не зберігати у холодильнику. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 56 або 240 доз у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону з дозуючим насосом-розпилювачем, закритим ковпачком, у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П.
173 205, Індія /

Unit III, Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan (H.P.)
173 205, India.