Ryaltris

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ryaltris 25 microgrammes/pulvérisation + 600 microgrammes/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose administrée (la dose qui sort du pulvérisateur) contient une quantité de furoate de mométasone monohydraté équivalente à 25 microgrammes de furoate de mométasone et une quantité de chlorhydrate d'olopatadine équivalente à 600 microgrammes d'olopatadine.

Excipient à effet notoire :
Chaque pulvérisation contient 0,02 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.
Suspension blanche et homogène.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ryaltris est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères associés à la rhinite allergique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus)
La dose habituelle recommandée est de deux pulvérisations dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

Enfants de moins de 12 ans
L'utilisation de Ryaltris est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Sujets âgés
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique
Bien qu'aucune donnée ne soit disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire dans ces populations compte tenu de l'absorption, de la métabolisation et de l'élimination des substances actives (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Ryaltris doit uniquement être administré par voie nasale.

Avant d'administrer la première dose, bien agiter le flacon et réaliser 6 pressions de la pompe (jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation uniforme). Si la pompe n'a pas été utilisée pendant 14 jours ou plus, elle doit être réamorcée par 2 pressions jusqu'à obtention d'une pulvérisation uniforme, avant de l'utiliser.

Agiter le flacon pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation. Après chaque utilisation du pulvérisateur, essuyer soigneusement l'embout à l'aide d'un mouchoir propre en tissu ou en papier et remettre le capuchon en place, de manière à éviter que l'embout ne se bouche. Le flacon doit être jeté quand le nombre de doses indiqué a été atteint, ou dans les 2 mois suivant la première utilisation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ryaltris ne doit pas être utilisé en présence d'une infection localisée non traitée au niveau de la muqueuse nasale, telle que l'herpès simplex.
Du fait de l'effet inhibiteur des corticoïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients ayant récemment subi une chirurgie nasale ou un traumatisme nasal ne doivent pas utiliser de corticoïde nasal jusqu'à la cicatrisation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets locaux au niveau nasal
Des cas d'ulcération nasale et de perforation de la cloison nasale ont été rapportés chez des patients après l'administration intranasale d'antihistaminiques.
Des cas de perforation de la cloison nasale ont été rapportés après l'administration intranasale de corticoïdes.
Les patients qui utilisent Ryaltris pendant plusieurs mois ou une période plus longue doivent être régulièrement examinés afin de détecter toute modification de la muqueuse nasale.
Ryaltris n'est pas recommandé en cas de perforation de la cloison nasale (voir rubrique 4.8).

Des cas d'épistaxis ont été rapportés chez certains patients après administration intranasale d'antihistaminiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.8).

Lors des études cliniques portant sur l'administration intranasale de furoate de mométasone, des infections localisées du nez et du pharynx par *Candida albicans* se sont produites. Quand une telle infection se produit, elle peut nécessiter d'être prise en charge à l'aide d'un traitement local approprié et l'arrêt du traitement par Ryaltris. Les patients qui utilisent Ryaltris pendant plusieurs mois ou une période plus longue doivent être régulièrement examinés afin de détecter toute présence d'une infection par *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables au niveau de la muqueuse nasale.

Troubles visuels
Des troubles visuels sont susceptibles d'être signalés en cas d'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques (y compris par voie intranasale). Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres problèmes visuels, il faudra envisager de l'orienter vers un ophtalmologiste qui évaluera les causes potentielles des troubles visuels, par exemple, une cataracte, un glaucome ou des maladies rares telles que la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportés après l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de respiration sifflante, peuvent se produire après l'administration intranasale de furoate de mométasone monohydraté et de chlorhydrate d'olopatadine. Arrêter l'administration de Ryaltris si de telles réactions se produisent (voir rubrique 4.8).

Immunosuppression
Les personnes qui utilisent des médicaments immunosuppresseurs, tels que les corticoïdes, sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir une évolution plus grave, voire une issue fatale, chez les enfants ou les adultes sensibles qui utilisent des corticoïdes. Une prudence particulière s'impose pour éviter toute exposition chez les enfants ou les adultes qui n'ont pas eu ces maladies ou qui n'ont pas été correctement immunisés contre celles-ci. Il n'est pas connu dans quelle mesure la dose, la voie d'administration et la durée d'administration des corticoïdes influencent le risque d'apparition d'une infection généralisée.

Les corticoïdes doivent être utilisés avec prudence, voire pas du tout, chez les patients qui présentent des infections tuberculeuses actives ou asymptomatiques des voies respiratoires, des infections fongiques ou bactériennes localisées ou systémiques non traitées, des infections virales ou parasitaires systémiques, ou un herpès simplex oculaire, en raison du risque d'aggravation de ces infections.

Effets systémiques des corticoïdes
Les effets systémiques potentiels peuvent inclure le syndrome de Cushing, des caractéristiques cushingoïdes, une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la cataracte, le glaucome et plus rarement, une série d'effets psychologiques ou comportementaux, notamment une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression ou de l'agressivité (en particulier chez les enfants).

Lorsque les stéroïdes à administration intranasale sont utilisés à des posologies plus élevées que les doses recommandées ou s'ils sont utilisés chez des personnes sensibles aux posologies recommandées, des effets corticoïdes systémiques tels que : hypercorticisme et suppression surrénalienne risquent d'apparaître. Si de tels changements apparaissent, la posologie de Ryaltris doit être interrompue progressivement, conformément aux procédures d'application pour l'arrêt d'une corticothérapie par voie orale. L'utilisation concomitante de corticoïdes administrés par voie nasale et d'autres corticoïdes inhalés est susceptible d'augmenter le risque de signes ou de symptômes d'hypercorticisme et/ou de suppression de l'axe HPA. S'il existe des preuves en faveur de l'utilisation de doses supérieures aux doses recommandées, il faudra envisager une couverture corticoïde systémique supplémentaire pendant les périodes de stress ou de chirurgie élective.

Le remplacement d'un corticoïde systémique par un corticoïde topique peut être accompagné de signes d'insuffisance surrénalienne, et certains patients peuvent présenter des symptômes de sevrage (par ex.: douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude et dépression). Les patients précédemment traités de façon prolongée par des corticoïdes systémiques et dont le traitement est remplacé par des corticoïdes topiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler une insuffisance surrénalienne aiguë en réponse au stress. Chez les patients qui souffrent d'asthme ou d'autres affections cliniques nécessitant un traitement systémique au long cours par des corticoïdes systémiques, une réduction trop rapide des corticoïdes systémiques risque d'entraîner une exacerbation grave de leurs symptômes.

Somnolence
Comme les autres antihistaminiques, l'olopatadine peut provoquer de la somnolence chez les mêmes patients lorsqu'elle est absorbée par voie systémique.
Les patients doivent être incités à la prudence pour ce qui est de s'engager dans des activités dangereuses nécessitant une grande vigilance et coordination motrice, comme l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule, après l'administration de Ryaltris. L'utilisation concomitante de Ryaltris avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) doit être évitée en raison du risque de potentialisation de la diminution de la vigilance et de l'insuffisance de la performance du SNC.
Des cas de somnolence ont été rapportés suite à l'administration de Ryaltris lors des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Effets antihistaminiques
L'utilisation concomitante d'olopatadine (par ex.: des collyres) ou d'autres médicaments antihistaminiques administrés par voie nasale, oculaire ou orale peut augmenter le risque d'effets indésirables antihistaminiques.

Population pédiatrique
Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants qui reçoivent un traitement prolongé par des corticoïdes à administration intranasale. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire si possible la dose de corticoïde à administration intranasale, jusqu'à la dose la plus faible à laquelle le contrôle efficace des symptômes est maintenu. En outre, il faudra envisager d'orienter le patient vers un pédiatre spécialisé dans ce domaine.

Excipients :
Chaque pulvérisation de Ryaltris contient 0,02 mg de chlorure de benzalkonium. Le chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation ou un gonflement à l'intérieur du nez, surtout s'il est administré de façon prolongée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Ryaltris.
Toutes les interactions médicamenteuses découlant de l'association d'olopatadine et de furoate de mométasone devraient refléter celles des composants individuels, car aucune interaction pharmacocinétique entre l'olopatadine et le furoate de mométasone n'a été constatée lors d'une administration concomitante.

Olopatadine :
Aucune interaction entre l'olopatadine et d'autres médicaments n'est attendue (voir rubrique 5.2).

Furoate de mométasone :
Lors d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, dont des produits contenant du cobicistat, une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques est attendue. Cette association doit être évitée sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables corticoïdes systémiques, auquel cas les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler la présence d'effets indésirables corticoïdes systémiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Furoate de mométasone :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du furoate de mométasone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Olopatadine :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olopatadine intranasale chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (voir rubrique 5.3).

Ryaltris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne justifie le risque potentiel pour la mère, le fœtus ou le nouveau-né. Les nouveau-nés dont les mères ont reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler la survenue potentielle d'un hyposurrénalisme.

Allaitement
Furoate de mométasone :
On ne sait pas si le furoate de mométasone est excrété dans le lait maternel.

Olopatadine :
Les données disponibles chez l'animal montrent une excrétion d'olopatadine dans le lait suite à l'administration orale (pour plus d'informations, voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu.
Une décision doit être prise quant à savoir s'il convient d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/de ne pas instaurer le traitement par Ryaltris en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Il n'existe que des données limitées en ce qui concerne la fertilité.
Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'effet du furoate de mométasone sur la fertilité. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, mais aucun effet sur la fertilité.
Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'effet de l'olopatadine sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dans des cas isolés, le traitement par Ryaltris peut occasionner des étourdissements, de la léthargie, de la fatigue et de la somnolence. Dans ces cas-là, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite. L'alcool est susceptible de potentialiser cet effet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Ryaltris étaient la dysgueusie (un goût désagréable spécifique à la substance), l'épistaxis et une gêne nasale.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et du suivi post-commercialisation et sont classifiés conformément à la convention ci-après : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Fréquence **Classe de système d'organes**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations			Vaginose bactérienne	Pharyngite* Infection des voies respiratoires hautes*
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques, angiœdème, bronchospasme et dyspnée*
Affections psychiatriques			Anxiété Dépression Insomnie	
Affections du système nerveux	Dysgueusie (goût désagréable)	Étourdissements Céphalées Somnolence	Léthargie Migraine	
Affections oculaires			Vision floue Sécheresse oculaire Gêne oculaire	Cataracte* Glaucome* Hypertension intraoculaire*
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Otalgie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis Gêne nasale	Sécheresse nasale	Inflammation nasale Trouble de la muqueuse nasale Douleur oropharyngée Éternuements Irritation de la gorge	Perforation de la cloison nasale*
Affections gastro-intestinales		Sécheresse buccale Douleurs abdominales Nausées	Constipation Glossalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Lacération	

*signalé avec l'utilisation des corticoïdes.

Des effets systémiques de certains corticoïdes à administration nasale peuvent se produire, en particulier lorsqu'ils sont administrés à doses élevées pendant des périodes prolongées (voir rubrique 4.4).

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants qui recevaient des corticoïdes par voie nasale. Un retard de croissance peut être également observé chez les adolescents (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Des réactions de surdosage ne sont pas attendues lors d'une administration par voie intranasale.
Aucune donnée n'est disponible chez l'homme en ce qui concerne le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée.
L'inhalation ou l'administration orale de doses excessives de corticoïdes peut donner lieu à la suppression de la fonction de l'axe HPA.
Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus aux principes actifs de Ryaltris.
En cas de surdosage, il faudra mettre en œuvre une surveillance et un traitement symptomatique appropriés du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnant et autres préparations nasales à usage topique, corticoïdes / mométasone, associations, code ATC : R01AD59

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
Ryaltris contient du chlorhydrate d'olopatadine et du furoate de mométasone, qui ont différents modes d'action et présentent des effets synergiques en termes de l'amélioration des symptômes de rhinite allergique.

L'olopatadine est un agent antiallergique / antihistaminique sélectif puissant qui exerce ses effets par le biais de plusieurs mécanismes d'action distincts. Il bloque l'action de l'histamine (le médiateur principal de la réponse allergique chez l'homme).

Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde topique qui possède des propriétés anti-inflammatoires locales.
Il est probable qu'une partie importante du mécanisme responsable des effets antiallergiques et anti-inflammatoires du furoate de mométasone réside dans sa capacité d'inhiber la libération des médiateurs des réactions allergiques. Le furoate de mométasone inhibe de façon importante la libération des leucotriènes par les leucocytes des patients allergiques. Dans des cultures cellulaires, le furoate de mométasone s'est révélé extrêmement puissant pour inhiber la synthèse et la libération de l'IL-1, l'IL-5, l'IL-6 et du TNFα ; il est également un inhibiteur puissant de la production des leucotriènes. En outre, il est un inhibiteur extrêmement puissant de la production des cytokines Th2, de l'IL-4 et de l'IL-5, par les lymphocytes T CD4+ humains.

Efficacité et sécurité cliniques
Lors de 2 études cliniques (GSP 301-301 et GSP 301-304) menées chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus souffrant de rhinite allergique, deux pulvérisations de Ryaltris dans chaque narine deux fois par jour ont amélioré les symptômes nasaux (à savoir: la rhinorrhée, la congestion nasale, les éternuements et les démangeaisons nasales) comparé au placebo, au chlorhydrate d'olopatadine seul et au furoate de mométasone seul. Le effet débute endéans les 15 premières minutes et est défini comme le premier moment après le début du traitement où Ryaltris a montré un changement statistiquement significatif et cliniquement pertinent par rapport à la valeur de base dans le score instantané total des symptômes nasaux (comprenant la rhinorrhée, la congestion nasale, les éternuements et les démangeaisons nasales) par rapport au placebo. Les résultats de ces deux études cliniques sont récapitulés dans le Tableau 1 et le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des scores totaux des symptômes nasaux fondés sur une évaluation a posteriori sur 2 semaines* chez des adultes et des adolescents ≥ 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière lors de l'étude GSP 301-301 (ensemble d'analyse intégral)

		Valeurs initiales	Variation par rapport aux valeurs initiales	Différence liée à l'effet du traitement par Ryaltris		
Traitement (2 pulvérisations/narine deux fois par jour)	N	Moyenne	Moyenne des MC	Moyenne des MC	IC à 95 %	Valeur p†
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38 ; -0,57)	< 0,0001
Chlorhydrate d'olopatadine	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01 ; -0,21)	0,0029
Furoate de mométasone	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79 ; 0,01)	0,0587

		Valeurs initiales	Variation par rapport aux valeurs initiales	Différence liée à l'effet du traitement par Ryaltris		
Traitement (2 pulvérisations/narine deux fois par jour)	N	Moyenne	Moyenne des MC	Moyenne des MC	IC à 95 %	Valeur p†
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49 ; -0,69)	< 0,001
Chlorhydrate d'olopatadine	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84 ; -0,05)	0,028
Furoate de mométasone	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86 ; -0,08)	0,019

Tableau 2 : Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des scores totaux des symptômes nasaux fondés sur une évaluation a posteriori sur 2 semaines* chez des adultes et des adolescents ≥ 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière lors de l'étude GSP 301-304 (ensemble d'analyse intégral)

*Moyenne des scores totaux des symptômes nasaux fondés sur une évaluation a posteriori (matin et soir) pour chaque jour (score maximum = 12) ainsi que pour la période de traitement de 2 semaines.
† les valeurs p sont nominales
IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration intranasale répétée de 2 pulvérisations par narine de Ryaltris (2400 microgrammes d'olopatadine et 100 microgrammes de furoate de mométasone) deux fois par jour à des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière, la moyenne (± écart-type) de l'exposition plasmatique maximale (C_{max}) était de 19,80 ± 7,01 ng/mL pour l'olopatadine et de 9,92 ± 3,74 pg/mL pour le furoate de mométasone, et l'exposition moyenne pour l'ensemble du schéma posologique (ASC_{tau}) était de 88,77 ± 23.87 ng*h/mL pour l'olopatadine et de 58,40 ± 27,00 pg*h/mL pour le furoate de mométasone. Le délai médian d'apparition de l'exposition maximale après administration d'une dose unique était d'1 heure pour l'olopatadine et pour le furoate de mométasone.

Rien ne semblait indiquer l'existence d'interactions pharmacocinétiques entre le furoate de mométasone et le chlorhydrate d'olopatadine.

Distribution
La liaison de l'olopatadine aux protéines a été rapportée comme étant modérée, à environ 55 % dans le sérum humain, et n'était pas dépendante de la concentration du médicament à des valeurs comprises entre 0,1 et 1000 ng/mL. L'olopatadine se lie principalement à l'albumine sérique humaine.

La liaison aux protéines pour le furoate de mométasone était de 98 % à 99 % i*n vitro*, à des concentrations de 5 à 500 ng/mL.

Biotransformation
La petite quantité de furoate de mométasone susceptible d'être ingérée et absorbée subit un important métabolisme hépatique de premier passage. L'olopatadine n'est pas métabolisée de manière importante. Deux métabolites, le mono-déméthyl et le N-oxyde, ont été détectés à faibles concentrations dans les urines.
Les études in vitro ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques impliquant les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P-450. Ces résultats indiquent qu'il est improbable que l'olopatadine soit à l'origine d'interactions avec d'autres substances actives administrées de façon concomitante.

Elimination
Le furoate de mométasone absorbé est métabolisé de façon importante, et les métabolites sont excrétés dans les urines et dans la bile. Après administration nasale à des volontaires sains, la demi-vie du furoate de mométasone dans le plasma était d'environ 18 à 20 heures.

Les études de pharmacocinétique indiquent qu'après administration orale, la demi-vie de l'olopatadine dans le plasma était d'environ 8 à 12 heures, et que l'élimination se faisait essentiellement par excrétion rénale. Environ 60 à 70 % de la dose étaient récupérés dans les urines sous forme de substance active.
Après administration nasale à des volontaires sains, la demi-vie de l'olopatadine dans le plasma était d'environ six à sept heures.

Insuffisance hépatique
Olopatadine :
En cas d'insuffisance hépatique, aucun effet cliniquement significatif n'est attendu sur la pharmacocinétique de l'olopatadine car celle-ci est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans les urines (voir rubrique 4.2).

Furoate de mométasone :
Une étude effectuée avec du furoate de mométasone inhalé chez des adultes présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, a montré que les concentrations plasmatiques maximales de furoate de mométasone semblent augmenter avec la sévérité de l'insuffisance hépatique. Toutefois, le nombre de niveaux détectables était faible (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Olopatadine :
L'olopatadine étant excrétée dans les urines essentiellement sous forme de substance active inchangée, l'insuffisance rénale altère la pharmacocinétique de l'olopatadine pour résulter en une $ASC_{0-\infty}$ plasmatique 8 fois plus importante chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance moyenne de la créatinine de 13,0 ml/min) comparé à des adultes en bonne santé. Après administration d'une dose orale de 10 mg à des patients sous hémodialyse (absence de débit urinaire), les concentrations plasmatiques d'olopatadine étaient sensiblement inférieures le jour de l'hémodialyse par rapport au jour sans hémodialyse, ce qui suggère que l'olopatadine peut être éliminée par l'hémodialyse.

Furoate de mométasone :
Compte tenu de la très faible contribution de la voie urinaire à l'élimination corporelle totale du furoate de mométasone, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du furoate de mométasone n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés
Des études comparant la pharmacocinétique de doses orales de 10 mg d'olopatadine chez des personnes jeunes (âge moyen de 21 ans) et des personnes âgées (âge moyen de 74 ans) n'a pas mis en évidence de différences notables au niveau des concentrations plasmatiques (ASC), de la liaison aux protéines ou de l'excrétion urinaire de la molécule mère inchangée et de ses métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Olopatadine :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la croissance des jeunes, allaités, de femelles recevant des doses systémiques d'olopatadine bien supérieures au niveau maximum recommandé pour l'utilisation intranasale chez l'homme. L'olopatadine a été détectée dans le lait de rates allaitantes après une administration orale.

Furoate de mométasone :
Aucun effet toxicologique propre à l'exposition au furoate de mométasone n'a été démontré. Tous les effets observés sont typiques de cette classe de composants et sont liés aux effets pharmacologiques exagérés des glucocorticoïdes.

Les études précliniques montrent que le furoate de mométasone est dépourvu d'activité androgénique, antiandrogénique, œstrogénique ou antiœstrogénique, mais qu'il présente, comme les autres glucocorticoïdes, une certaine activité anti-utérotrope et retarde l'ouverture vaginale dans des modèles animaux à des doses orales élevées de 56 mg/kg/jour et de 280 mg/kg/jour.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone a présenté un potentiel clastogène *in vitro* à concentrations élevées. Cependant, aucun effet mutagène ne peut être attendu aux doses thérapeutiques recommandées.

Lors d'études de la fonction de reproduction, l'administration sous-cutanée de furoate de mométasone à 15 microgrammes/kg a prolongé la gestation et le travail et l'a rendu difficile avec une réduction de la survie de la progéniture, ainsi qu'une réduction du poids corporel ou de la prise de poids corporel de la progéniture. Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est un tératogène chez les rongeurs et le lapin. Les effets constatés étaient des malformations ombilicales chez le rat, des fentes palatines chez la souris et des agénésies de la vésicule biliaire, des hernies ombilicales et des pattes avant fléchies chez le lapin. Des réductions du gain de poids corporel maternel, des effets sur la croissance fœtale (poids corporel fœtal réduit et/ou retard d'ossification) chez le rat, le lapin et la souris, ainsi qu'une réduction de la survie de la progéniture chez la souris ont également été notés.

Le potentiel carcinogène du furoate de mométasone inhalé (aérosol avec gaz propulseur composé de CFC et agent tensioactif) à des concentrations comprises entre 0,25 et 2,0 microgrammes/l a été étudié pendant 24 mois chez la souris et le rat. Les effets caractéristiques des glucocorticoïdes, incluant l'apparition de plusieurs lésions non néoplasiques, ont été observés. Aucune relation dose-réponse statistiquement significative n'a été établie pour aucun des types de tumeurs.

Ryaltris Pulvérisateur nasal
Une étude de toxicité en administration intranasale répétée de Ryaltris à des rats pendant une période maximale de 13 semaines n'a mis en évidence aucun nouvel effet indésirable comparativement aux composants individuels.

Evaluation du risque environnemental
Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le furoate de mométasone peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir également la section 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E 460)
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté (E 339)
Carmellose sodique (E 466)
Chlorure de sodium
Chlorure de benzalkonium
Glycérol
Édétate disodique
Polysorbate 80 (E 433)
Acide chlorhydrique (E 507)
Hydroxyde de sodium (E 524)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Durée de conservation après ouverture (après la première utilisation): 2 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La pulvérisation nasale est contenue dans un flacon en polyéthylène haute densité blanc, avec une pompe doseuse pour pulvérisation à actionnement manuel en polypropylène. Le dispositif d'actionnement est muni d'un capuchon violet en PEHD.

Présentations :
1 flacon de 20 ml avec 56 pulvérisations,
1 flacon de 20 ml avec 120 pulvérisations,
1 flacon de 30 ml avec 240 pulvérisations.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir section 5.3).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE595626

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE :

Date de mise à jour : 05/2025
Date d'approbation : 05/2025