

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RYALTRIS 25 microgrammes/600 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose délivrée (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 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, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de 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 ou hépatique, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire dans ces populations compte tenu de l'absorption, du métabolisme 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 toute nouvelle utilisation.

Agiter le flacon pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation. Après utilisation, essuyer soigneusement l'embout du pulvérisateur 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.

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 doivent s'abstenir d'utiliser un corticoïde nasal jusqu'à la cicatrisation.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets locaux au niveau des voies nasales

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 du 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'infection par *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur 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 floue ou d'autres troubles 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 chorioretinopathie 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. Interrompre 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 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 convenablement immunisés contre celles-ci. On ne sait pas 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 évités complètement, 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 corticoïdes 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 l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne risquent d'apparaître. Si de tels changements apparaissent, la posologie de RYALTRIS doit être interrompue lentement, conformément aux procédures acceptées pour l'arrêt de la 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 électorale.

Le remplacement d'un corticoïde systémique par un corticoïde topique peut s'accompagner 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 pratiquer 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 déprimeurs 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.

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 en cas d'utilisation 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 de l'administration concomitante.

Olopatadine :

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

Furoate de mométasone :

On s'attend à ce que le traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A, dont des produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets indésirables systémiques. 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 détecter la survenue potentielle d'un hyposurréalisme.

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 pour savoir s'il convient d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/de ne pas instaurer le traitement par RYALTRIS en prenant en compte le 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 et de la fatigue. 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 fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à < 1/100), rares (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Fréquence	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Classe de système d'organes				

Infections et infestations			Vaginose bactérienne	Pharyngite* Infection des voies respiratoires hautes*
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques, angioedème, 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).

Population pédiatrique

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants qui recevaient des corticoïdes par voie nasale. Un retard de croissance peut être également possible 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

On ne prévoit pas de réactions de surdosage avec la voie d'administration 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 : Décongestionnants et autres préparations nasales à usage topique, associations corticoïdes / mométasone, 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.

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 TNF α ; 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 clinique

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, rhinorrhée, congestion nasale, éternuements et démangeaisons nasales) comparé au placebo, au chlorhydrate d'olopatadine seul et au furoate de mométasone seul. 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 reflétant les symptômes nasaux sur 2 semaines* chez des adultes et des adolescents âgés d'au moins 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière lors de l'étude GSP 301-301 (ensemble d'analyse intégral)

Traitement (2 pulvérisations/narine deux fois par jour)	N	Valeurs initiales		Différence liée à l'effet du traitement par RYALTRIS		
		Moyenne	Variation par rapport aux valeurs initiales	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

Tableau 2 : Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des scores totaux reflétant les symptômes nasaux sur 2 semaines* chez des adultes et des adolescents âgés d'au moins 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière lors de l'étude GSP 301-304 (ensemble d'analyse intégral)

Traitement (2 pulvérisations/narine deux fois par jour)	N	Valeurs initiales	Variation par rapport aux valeurs initiales	Différence liée à l'effet du traitement par RYALTRIS		
		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

*Moyenne des rTNSS (matin et soir) pour chaque jour (score maximum = 12) sur la période de traitement de 2 semaines.

? les valeurs p sont nominales

IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; rTNSS = réduction du score total des symptômes nasaux

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 (\pm écart-type) de l'exposition plasmatique maximale (C_{max}) était de $19,80 \pm 7,01$ ng/mL pour l'olopatadine et de $9,92 \pm 3,74$ pg/mL pour le furoate de mométasone, et l'exposition moyenne pour l'ensemble du schéma posologique (ASC_{tau}) était de $88,77 \pm 23,87$ ng*h/mL pour l'olopatadine et de $58,40 \pm 27,00$ 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 sur la plage de 0,1 à 1000 ng/mL. L'olopatadine se lie principalement à l'albumine sérique humaine.

In vitro, la liaison aux protéines pour le furoate de mométasone était de 98 % à 99 % dans la plage de 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 qui font intervenir 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.

Élimination

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 en bonne santé, la demi-vie du furoate de mométasone dans le plasma était d'environ 18 à 20 heures.

Les études pharmacocinétiques 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 en bonne santé, la demi-vie de l'olopatadine dans le plasma était d'environ 6 à 7 heures.

Insuffisance hépatique

Olopatadine :

Aucun effet cliniquement pertinent de l'insuffisance hépatique 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 produire une ASC_{0-7} 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 21 ans) et des personnes âgées (âge moyen 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, cancérogenèse, 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 petits 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 composés et sont liés aux effets pharmacologiques exagérés des glucocorticoïdes.

Les études précliniques démontrent que le furoate de mométasone n'exerce pas d'activité androgénique, antiandrogénique, ?strogénique ou anti?strogénique, mais qu'il présente, comme les autres glucocorticoïdes, une certaine activité anti-utérinaire 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 pertinentes.

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 une mise bas prolongée et difficile a eu lieu, accompagnée d'une réduction de la survie de la progéniture, ainsi qu'une réduction du poids corporel ou du gain de poids corporel des petits. 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 becs-de-lièvre chez la souris et des agénésies de la vésicule biliaire, des hernies ombilicales et des pattes avant fléchies chez le lapin. Ont également été notés des réductions des gains de poids corporels maternels, des effets sur la croissance f?tale (poids corporel f?tal 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.

Le potentiel carcinogène du furoate de mométasone inhalé (aérosol avec gaz propulseur composé de CFC et tensioactif) à des concentrations de 0,25 à 2,0 microgrammes/l a été étudié lors d'études de 24 mois chez la souris et le rat. Des effets typiques liés aux glucocorticoïdes, notamment plusieurs lésions non néoplasiques, ont été constatés. Aucune relation dose-réponse notable n'a été détectée 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 maximum de 13 semaines n'a mis en évidence aucun nouvel effet indésirable comparativement aux composants individuels.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que le furoate de mométasone peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460), phosphate de sodium dibasique heptahydraté (E339), carmellose sodique (E466), chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, Glycérol, édétate disodique, polysorbate 80 (E433), acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524), 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 suspension pour pulvérisation nasale est contenue dans un flacon en polyéthylène haute densité blanc, avec dispositif d'actionnement manuel en polypropylène de la pompe doseuse du pulvérisateur. Le dispositif d'actionnement est muni d'un capuchon violet en PEHD.

Présentations :

1 flacon de 20 ml de 56 pulvérisations,

1 flacon de 20 ml de 120 pulvérisations,

1 flacon de 30 ml de 240 pulvérisations,

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 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
PRAGUE 4, 140 78
RÉPUBLIQUE TCHÈQUE

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

- 34009 302 405 9 5 : 29 g (240 pulvérisations) de suspension en flacon (PEHD) de 30 mL

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I