

## **Состав**

*действующие вещества:* олопатадина гидрохлорид и мометазона фуроат;

1 доза содержит олопатадина гидрохлорида 665 мкг эквивалентно олопатадина 600 мкг и мометазона фуроат моногидрата эквивалентно мометазона фуроат 25 мкг

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая и натрия карбоксиметилцеллюлоза; натрия фосфат, гептагидрат; натрия карбоксиметилцеллюлоза; натрия хлорид, бензалкония хлорида 50% раствор бензалкония хлорид, трилон Б; полисорбат 80 соляная кислота; натрия гидроксид вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Спрей назальный дозированный, суспензия.

*Основные физико-химические свойства:* белая гомогенная суспензия без комков.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа. Кортикостероиды. Код АТХ R01A D.

## **Фармакодинамика**

Комбинированный противоотечное средство для местного применения, содержащий олопатадина гидрохлорид и мометазона фуроат.

Олопатадина является антагонистом гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов.

Антигистаминная активность олопатадина была подтверждена в изолированных тканях, на моделях животных и у людей.

Мометазона фуроат - синтетический ГКС для местного применения, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Точный механизм действия кортикостероидов при аллергическом рините пока неизвестен. Кортикостероиды демонстрируют широкий диапазон воздействия на клетки, а именно на гепариноциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, а также на медиаторы воспаления (гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены и цитокины). Механизм противовоспалительного и противоаллергического действия мометазона фуроат в основном связан с его способностью подавлять

высвобождение медиаторов аллергических реакций.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После интраназального применения 2 впрыскиваний в каждую ноздрю препарата Риалтрис (общая доза 2660 мкг олопатадина гидрохлорида и 100 мкг мометазона фуруат) дважды в день у пациентов с сезонным аллергическим ринитом средняя максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) составляет 19,80 ± 7,01 нг / мл для олопатадина и 9,92 ± 3,74 пг / мл для мометазона фуруат, а среднее системное воздействие при указанном режиме дозирования (AUC) составлял 88,77 ± 23,87 нг / мл \* ч для олопатадина и 58,40 ± 2,7 00 пг / мл \* ч для мометазона фуруат. Среднее время достижения пиковой концентрации олопатадина и мометазона фуруат после приема разовой дозы составляет 1:00.

Системную биодоступность олопатадина и мометазона фуруат после интраназального применения препарата Риалтрис оценивали как сравнимую с таковой при применении отдельно олопатадина и мометазона фуруат в виде монотерапий.

### *Распределение*

Связывание олопатадина с белками в сыворотке крови человека является умеренным, примерно 55%, и не зависит от концентрации лекарственного средства, которая находится в диапазоне от 0,1 до 1000 нг / мл. Олопатадина преимущественно связывается с альбумином человека.

In vitro связывание мометазона фуруат с белками плазмы составляет 98-99% при концентрациях от 5 до 500 нг / мл.

### *Метаболизм*

Олопатадина не поддается экстенсивному метаболизму. Учитывая профили метаболитов в плазме крови после перорального применения [14C] олопатадина, в плазме человека циркулирует не менее 6 второстепенных метаболитов. Олопатадина составляет 77% общей пиковой радиоактивности в плазме, а все метаболиты совокупно составляют <6%. Два из них были определены как олопатадина N-оксид и олопатадина N-десметил. В исследованиях in vitro кДНК-экспрессированных изоферментов цитохрома CYP человека и флавиновмисных монооксигеназ (FMO) образование олопатадина N-десметил (M1) катализируется преимущественно с помощью системы CYP3A4, тогда как олопатадина N-оксид (M3) преимущественно катализируется с помощью FMO1 и FMO3. Олопатадина в концентрациях до 33900 нг / мл не угнетает метаболизм специфических in vitro

субстратов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Потенциал олопатадина и его метаболитов как индукторов CYP ферментов не оценивали.

Исследования показали, что мометазона фуруат после приема внутрь и абсорбции подвергается экстенсивному метаболизму с формированием нескольких метаболитов. В плазме крови не обнаружено основных метаболитов. После инкубации *in vitro* один из второстепенных образованных метаболитов представляет собой 6 $\beta$ -гидроксимометазону фуруат. В микросомах печени человека формирование метаболита регулируется цитохрома CYP3A4.

### *Вывод*

После однократного интраназального введения комбинации олопатадина и мометазона фуруат период полувыведения олопатадина и мометазона фуруат составил соответственно 8,63 и 18,11 часа.

Олопатадина преимущественно выводится с мочой. Примерно 70% пероральной дозы [14C] олопатадина гидрохлорида выводится с мочой и 17% - с калом. 86% дозы лекарственного средства, выводится с мочой в течение первых 24 часов, является неизмененным олопатадина, а остальные состоит из олопатадина N-оксида и олопатадина N-десметил.

После внутривенного применения эффективный период полувыведения мометазона фуруат из плазмы составлял 5,8 часа. Введенная доза препарата выводится в виде метаболитов преимущественно с желчью и незначительное ее количество - с мочой.

### *Фармакокинетика в отдельных групп пациентов*

Фармакокинетические исследования препарата Риалтрис в отдельных групп пациентов не проводились. Ожидается, что фармакокинетика комбинации олопатадина и мометазона фуруат отражать фармакокинетические свойства отдельных компонентов, так как фармакокинетика этой комбинации аналогична фармакокинетике отдельных компонентов.

### *Печеночная недостаточность*

Специальных фармакокинетических исследований влияния комбинации олопатадина и мометазона фуруат печеночной недостаточностью не проводили. Путем метаболизма выводится незначительная часть дозы олопатадина.

После введения разовой ингаляционной дозы, равную 400 мкг мометазона фуруат, пациентам с легким (n = 4), умеренным (n = 4) и тяжелым (n = 4) нарушением функции печени только в 1 или 2 пациентов в каждой группе

проявляли пиковые концентрации мометазона фуроат в плазме от 50 до 105 нг / мл. Установлено, что пиковые плазменные концентрации увеличиваются в зависимости от тяжести нарушения функции печени однако количество обнаруженных пиковых уровней была незначительной.

На основании данных, полученных при применении отдельных компонентов, пациентам с печеночной недостаточной коррекция дозы препарата Риалтрис не нужна.

### *Почечная недостаточность*

Средние значения  $C_{max}$  для олопатадина после однократного интраназального введения заметно не отличались у здоровых добровольцев (18,1 нг / мл) и пациентов с легкой, умеренной и тяжелым нарушением функции почек (от 15,5 до 21,6 нг / мл). Средний уровень AUC<sub>0-12</sub> у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) был в 2 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек максимальная концентрация олопатадина в плазме в равновесном состоянии была примерно в 10 раз меньше концентрации, которые наблюдались после применения более высоких пероральных доз 20 мг дважды в день, хорошо переносились.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику мометазона фуроат подробно исследовали.

На основании данных, полученных при применении отдельных компонентов, пациенты с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы.

### *Возраст*

Фармакокинетику препарата Риалтрис у пациентов в возрасте до 12 лет не исследовали. Популяционный анализ фармакокинетики у пациентов старше 12 лет показал, что возраст не влияет на фармакокинетику олопатадина и мометазона фуроат как компонентам препарата Риалтрис.

Контролируемые клинические исследования доказали, что ГКС могут привести к снижению скорости роста у детей. Этот эффект наблюдался при отсутствии лабораторных данных о угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ОГН), что свидетельствует о том, что скорость роста является более чувствительным показателем системного действия кортикостероидов у детей, чем некоторые часто используемые тесты функции ОГН-системы. Долгосрочные последствия такого угнетения скорости роста, связанного с применением ГКС, включая влияние на конечный рост взрослого человека, неизвестны.

## *Применение у пациентов пожилого возраста*

По данным, полученным в 145 пациентов в возрасте от 65 лет, а также у молодых пациентов, которым применяли препарат Риалтрис в плацебо и активноконтрольваному исследовании, общие различия в безопасности или эффективности препарата не наблюдалось.

## *Пол и раса*

На основе популяционного анализа фармакокинетики препарата Риалтрис доказано, что пол и раса не влияют на фармакокинетику олопатадина и мометазона фуруат.

## **Показания**

Сезонный аллергический ринит.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к олопатадина гидрохлорида, мометазона фуруат или другим компонентам препарата.

Наличие нелеченной локализованной инфекции слизистой оболочки носовой полости.

Через тормозящее влияние кортикостероидов на заживление ран пациенты, которые недавно перенесли язвы носовой перегородки, хирургическое вмешательство на носу или травму носа, не должны применять препарат Риалтрис до полного выздоровления.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Специальных исследований лекарственного взаимодействия комбинации фиксированных доз олопатадина гидрохлорида и мометазона фуруат в виде назального спрея не проводилось. Ожидается, что любые лекарственные взаимодействия этой комбинации будут аналогичными таковым отдельных компонентов, так фармакокинетического взаимодействия олопатадина и мометазона фуруат, применяемых в виде комбинации, не наблюдается.

Олопатадина: лекарственное взаимодействие с ингибиторами печеночных ферментов не предвидится, поскольку олопатадина преимущественно выводится почками. Олопатадина не угнетает *in vitro* метаболизм специфических субстратов для CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Учитывая

это, лекарственного взаимодействия, что приводит к угнетению системы цитохрома P450, не ожидается. Через умеренное связывание олопатадина с белками плазмы (55%) межлекарственного взаимодействий в результате вытеснения с белков плазмы также не ожидается.

Мометазона фуроат: исследования показали, что мометазона фуроат во всех исследуемых видах в первую очередь и в большей степени метаболизируется в печени до нескольких метаболитов. Исследования *in vitro* подтвердили основную роль цитохрома P450 (CYP) 3A4 в метаболизме этого соединения. Одновременное применение с кетоконазолом, мощным ингибитором CYP3A4, может увеличивать концентрацию мометазона фуроат в плазме.

## **Особенности применения**

### *Местные эффекты*

После интраназального применения антигистаминных средств сообщалось о случаях образования язв в полости носа и перфорации носовой перегородки.

После интраназального применения кортикостероидов сообщалось о единичных случаях перфорации носовой перегородки.

После интраназального применения антигистаминных средств и кортикостероидов сообщалось о случаях носового кровотечения.

В клинических исследованиях мометазона фуроат, который вводили интраназально, в отдельных случаях наблюдалось развитие локализованной грибковой инфекции носа и глотки (*Candida albicans*). В случае возникновения грибковой инфекции применения препарата Риалтрис следует прекратить и начать соответствующее лечение. Пациенты, применяющие препарат Риалтрис течение нескольких месяцев или дольше, должны периодически проходить осмотр на наличие инфекции *Candida* или других признаков неблагоприятного воздействия на слизистую оболочку носа. В клинических исследованиях препарата Риалтрис случаи заболевания инфекцию *Candida* не зарегистрированы.

### *Глаукома и катаракта*

Назальные и ингаляционные кортикостероиды могут привести к развитию глаукомы и / или катаракты. Поэтому необходим периодический осмотр у офтальмолога пациентам с ухудшением зрения или с повышением внутриглазного давления, глаукомой и / или катарактой в анамнезе.

### *Реакции повышенной чувствительности*

Реакции повышенной чувствительности, в том числе случаи свистящего дыхания, могут возникать после интраназального применения мометазона фууроат. В таком случае терапию препаратом Риалтрис следует прекратить.

### *Иммуносупрессия*

Пациенты, которые лечатся препаратами, угнетающими иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Например, ветрянка и корь имеют более тяжелое течение у детей и взрослых с пониженным иммунитетом, применяют кортикостероиды. Такие пациенты требуют особого внимания и применения противовирусных препаратов или вакцинации. Влияние дозы, способа и длительности применения кортикостероидов на риск развития генерализованной инфекции пока неизвестен.

Назальный спрей с мометазона фууроат следует применять с осторожностью или не применять совсем больным с активной или латентной туберкулезной инфекцией, а также при нелеченной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или при инфекции herpes simplex с поражением глаз.

### *Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ОГН)*

При длительном применении ГКС, особенно в высоких дозах, могут отмечаться системные эффекты, такие как гипернадпочечниковый синдром и адrenaльного угнетение. Важно, чтобы при достижении терапевтического эффекта доза ГКС была снижена до минимальной эффективной дозы, контролирующей течение заболевания, чтобы избежать развития системных побочных эффектов.

В случае появления признаков развития нежелательного системного воздействия лечения Риалтрис следует постепенно прекратить.

Одновременное применение ГКС с другими ингаляционными кортикостероидами может увеличить риск развития гиперкортицизма и / или угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Переход от лечения ГКС на лечение ГКС местного действия может сопровождаться признаками надпочечниковой недостаточности, а у некоторых пациентов могут возникать симптомы отмены (например боль в суставах и / или мышцах, головокружение и депрессия). Следует тщательно контролировать состояние пациентов, которые в течение длительного периода получали кортикостероиды системного действия и изменили терапию на кортикостероиды местного действия, по развитию острой недостаточности надпочечников в ответ на стресс. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой или имеют другие клинические состояния, требующие длительного системного лечения кортикостероидами, слишком быстрое снижение дозы системных

кортикостероидов может вызвать обострение симптомов основного заболевания.

### *Влияние на динамику роста у детей*

Кортикостероиды могут привести к задержке роста у детей. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих интраназальными ГКС в течение длительного времени.

### *Сонливость*

Пациентов, которые лечатся препаратом Риалтрис, следует предупреждать об опасности определенных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и координации движений, например, эксплуатация механизмов или управления автомобилем. Следует избегать одновременного применения Риалтрис с алкоголем или другими депрессантами центральной нервной системы, поскольку в клинических исследованиях сообщалось о дополнительном снижении концентрации внимания и дополнительные нарушения функции центральной нервной системы.

В ходе клинических исследований после применения препарата Риалтрис были зарегистрированы случаи сонливости.

Препарат Риалтрис содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение слизистой оболочки носа и бронхоспазм.

При применении препарата следует избегать попадания спрея в глаза или рот.

Во флаконе препарата Риалтрис, содержащий 240 доз, есть достаточное количество лекарственного средства, необходимого для 30 дней регулярного использования. Следите за количеством дней во время лечения Риалтрис. Не используйте тот же самый флакон через 30 дней использования или после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Не принимайте распыления, которые выполняют для первой активации флакона.

Храните флакон с препаратом в вертикальном положении и закрытым защитным колпачком.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Во время лечения Риалтрис пациентов следует предупредить о необходимости воздерживаться от работы, требующей повышенной концентрации внимания и скорости реакций, например, эксплуатация механизмов или управления



автотранспортом.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Специальных исследований действия препарата Риалтрис в период беременности и кормления грудью не проводилось.

### Применение в период беременности

Репродуктивные исследования и исследования развития на животных проводились для олопатадина при пероральном применении и мометазона фуроат при подкожном, пероральном и местном применении. Исследования на животных показали наличие побочных эффектов, связанных с лечением, на плод и потомство после системного воздействия олопатадина гидрохлорида и мометазона фуроат. Пороки развития у животных в результате системного воздействия мометазона фуроат соответствуют известному эффекту кортикостероидов.

Поскольку репродуктивные исследования на животных не всегда предусматривают реакцию человека, в период беременности препарат Риалтрис следует применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

### Применение в период кормления грудью

Неизвестно, попадает олопатадина гидрохлорид и мометазона фуроат в грудное молоко. Олопатадина после перорального применения был обнаружен в молоке крыс. Неизвестно, может ли местное интраназальное применение привести к достаточной системной абсорбции, чтобы вызвать выделение в грудное молоко в количестве, определяемом.

Поскольку большинство препаратов выделяется в грудное молоко, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата Риалтрис кормящим грудью и применять препарат только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

## **Способ применения и дозы**

Препарат предназначен только для интраназального применения.

Взрослые и дети старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 2 впрыскивания в каждую ноздрю 2 раза в сутки.

*Применение назального спрея*

Перед каждым применением флакон необходимо хорошо встряхнуть. После этого снять защитный колпачок. Перед первым использованием флакона следует нажать на дозирующее устройство 6 раз подряд и высвободить спрей в воздух, держа флакон подальше от глаз и лица, к появлению равномерного распыления. Если назальный спрей не использовался более 14 дней, перед использованием нужно хорошо встряхнуть флакон и нажать на дозирующий насос распылителем 2 раза или до появления равномерного распыления.

Перед каждым применением тщательно очистить нос от слизи. После очистки носа суспензию впрыскивают в каждую ноздрю, при этом голову следует содержать не наклоненной вниз. После применения наконечник распылителя надо протереть и накрыть защитным колпачком.

НЕ разбрызгивают спрей в глаза или непосредственно на носовую перегородку (стенку между 2 ноздрями).

Не следует очищать нос в течение следующих 15 минут после применения спрея, чтобы обеспечить действие препарата. Не запрокидывайте голову назад после впрыскивания, чтобы предотвратить попадание лекарственного средства в горло.

## **Дети**

Нет достаточного клинического опыта применения препарата у детей в возрасте до 12 лет, поэтому его не следует применять пациентам этой возрастной категории.

## **Передозировка**

О случаях передозировки препаратом Риалтрис не сообщалось. Соответственно, нет данных о последствиях острой или хронической передозировки. Препарат Риалтрис содержит комбинацию олопатадина гидрохлорида и мометазона фуруат; следовательно, риски, связанные с передозировкой отдельных компонентов, описанные ниже, касаются и препарата Риалтрис.

Острая передозировка этой лекарственной формой маловероятно, поскольку в одном флаконе препарата Риалтрис, предназначенном для применения в течение 30 дней (240 доз), содержится примерно 160 мг олопатадина гидрохлорида и 6 мг мометазона фуруат.

Олопатадина гидрохлорид: симптомы передозировки антигистаминными средствами могут включать сонливость у взрослых и сначала возбуждение и гиперактивность, а затем сонливость у детей. Специфического антидота для

олопатадина гидрохлорида не существует. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение.

Мометазона фураат: из-за низкой системную биодоступность и отсутствие в клинических исследованиях острых системных проявлений, связанных с применением лекарственного средства, маловероятно, что передозировка потребует другой терапии, чем наблюдения. Интраназальное введение 1600 мг (8-кратная рекомендуемая суточная доза мометазона фураат в препарате Риалтрис) ежедневно в течение 29 дней у здоровых добровольцев не показало увеличения частоты побочных эффектов. В исследовании с участием добровольцев, которые применяли однократные интраназальные дозы по 4000 мкг и пероральные ингаляционные дозы по 8000 мкг, побочные реакции не наблюдалось. Хроническое передозировки любым из кортикостероидов может привести к возникновению симптомов гиперкортицизма.

### **Побочные реакции**

Данные по безопасности, описанные ниже, отражают применение препарата Риалтрис в 3062 пациентов с сезонным аллергическим ринитом в клинических исследованиях продолжительностью 2 недели.

*Со стороны нервной системы:* дисгевзия - часто; головокружение, вялость, сонливость, тревожность, бессонница - редко.

*Инфекции и инвазии:* фарингит, инфекции дыхательных путей - редко.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* кашель, сухость в носу, дискомфорт в носу, раздражение горла, свистящее дыхание - редко.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту, дискомфорт в животе, рвота - редко.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, зуд, контактный дерматит - часто.

После интраназального применения кортикостероидов в отдельных случаях могут наблюдаться побочные эффекты, а именно:

*со стороны иммунной системы:* аллергические реакции немедленного типа (например бронхоспазм, одышка), анафилактические реакции, ангионевротический отек

*со стороны органов зрения:* глаукома, повышенное внутриглазное давление, катаракта, нечеткость зрения.

В долгосрочном клиническом исследовании по безопасности (52 недели лечения) 593 пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом сообщали о таких побочных эффектах при применении препарата Риалтрис: аллергические реакции, конъюнктивит, дискомфорт в глазах, диарея, тошнота, запор, головная боль и усталость.

Системные и местные кортикостероиды могут приводить к таким побочным эффектам (см. Раздел «Особенности применения»): язвы слизистой оболочки носа, перфорация носовой перегородки, носовые кровотечения, ухудшение заживления ран и развитие локализованной грибковой инфекции носа и глотки (*Candida albicans*), глаукома и катаракта, сонливость, иммуносупрессия, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в том числе задержка роста у детей.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Не замораживать. Не хранить в холодильнике. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 240 доз в полиэтиленовом флаконе. По 1 флакону с дозирующим насосом-распылителем, закрытым колпачком, в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Блок III, село Кишанпура, Бадди-Налагарх Роуд, Техсил Бадди, р-н Солана, х.п. 173205, Индия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).