

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)*

Glenmark Arzneimittel GmbH  
als Vertreter der Berlin-Chemie AG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Pathomechanismus der allergischen Rhinitis .....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus Glukokortikoide .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
APC	Antigen-präsentierende Zelle <i>Antigen Presenting Cell</i>
AR	Allergische Rhinitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ca.	circa
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
etc.	<i>et cetera</i>
FcεRI	Oberflächenrezeptoren für IgE
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H <sub>1</sub>	Histaminrezeptor Subtyp 1
i. d. R.	in der Regel
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
ILC2	angeborene lymphatischen Zellen der Gruppe 2 <i>Group 2 Innate Lymphoid Cells</i>
inkl.	inklusive
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex <i>Major Histocompatibility Complex</i>
µg	Mikrogramm
PAF	Plättchen-aktivierende Faktor
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	reaktive Sauerstoffspezies <i>Reactive Oxygen Species</i>
TH0	naive T-Helferzelle
TH1	Typ 1 T-Helferzelle
TH2	Typ 2 T-Helferzelle
TNFα	Tumornekrosefaktor α
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Olopatadinhydrochlorid in Kombination mit Mometasonfuroat als Monohydrat (kurz: Olopatadin/Mometason)
<b>Handelsname:</b>	Ryaltris®
<b>ATC-Code:</b>	R01AD59
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke <sup>a</sup>	Packungsgröße
18240041	2205824.00.00	25 µg Mometasonfuroat <sup>b</sup> / 600 µg Olopatadin <sup>c</sup>	29 g Nasenspray, Suspension (240 Sprühstöße)
<p>a: Die Wirkstoffkombination wird im Folgenden unter der Kurzbezeichnung Olopatadin/Mometason geführt.  b: Entsprechend 25,86 µg Mometasonfuroat-Monohydrat (1).  c: Entsprechend 665 µg Olopatadinhydrochlorid (1).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kombination von Olopatadin und Mometason in Form eines Nasensprays (Ryaltris<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR) (2).

**Pathophysiologie der allergischen Rhinitis**

Die AR ist eine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion des nasalen Gewebes auf einen exogenen Reiz (Allergen; z. B. Pollen, Hausstaubmilben). Diese nasale Überempfindlichkeitsreaktion lässt sich in eine Sensibilisierungsphase, die Sofortreaktion und die Spätreaktion nach Allergenexposition untergliedern (siehe Abbildung 2-1) (3, 4).

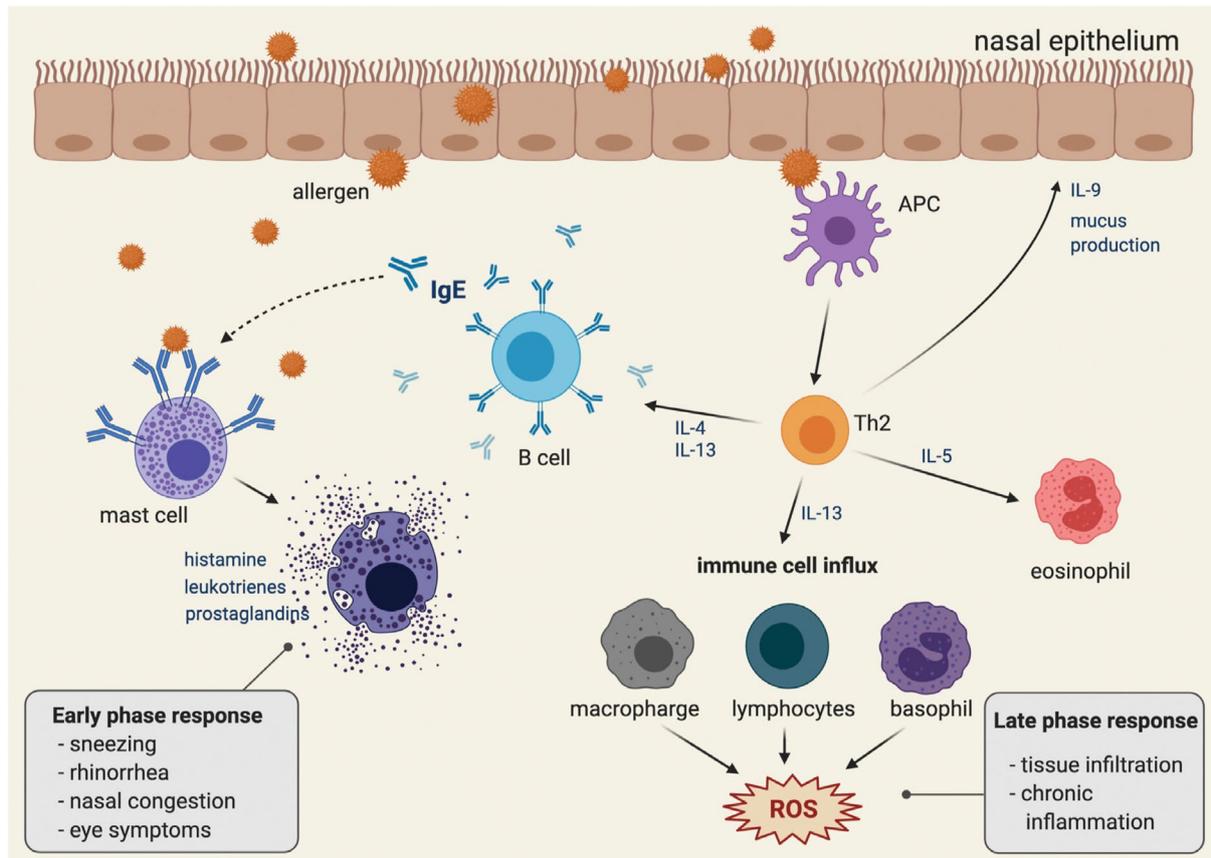


Abbildung 2-1: Pathomechanismus der allergischen Rhinitis

Quelle: in Anlehnung an Jantrapirom et al. 2021 (4)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Sensibilisierung

Zu Beginn einer allergischen Reaktion kommt es zunächst zur Sensibilisierung. Dabei gelangen Allergene aus der Atemluft in die Submukosa, wo sie von Antigen-präsentierenden Zellen (*Antigen Presenting Cells*, APCs) wie dendritischen Zellen oder Makrophagen aufgenommen werden können (5). In einigen Fällen können die Allergene auch passiv durch geschädigtes Nasenepithel eindringen oder aktiv durch proteolytische Aktivität die *Tight Junctions* von Nasenepithelzellen auflösen, wonach sie im subepithelialen Bereich von APCs aufgenommen werden (4-6).

Die APCs werden durch die Aufnahme der Allergene aktiviert und prozessieren diese in kleine Peptide (Epitope). Die aktivierten APCs migrieren zu den lokalen lymphatischen Geweben oder zu den Lymphknoten, wo sie die Epitope über den MHC-Klasse-II-Komplex naiven T-Helferzellen (TH0) präsentieren (4-6).

Durch die Interaktion des MHC-Klasse-II-Komplex der APCs mit dem T-Zellrezeptor der TH0-Zellen kommt es in Abhängigkeit vorhandener Zytokine zur Ausdifferenzierung der TH0-Zellen zu allergenspezifischen T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1) oder Typ 2 (TH2) und zur Proliferation dieser T-Zellpopulationen. Die Differenzierung zu allergenspezifischen TH2-Zellen findet dabei unter Costimulation durch APCs und Interleukin (IL)-4 statt (4, 5).

Die TH2-Zellen migrieren anschließend in das entzündete Gewebe und setzen die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 frei. Dabei stimulieren IL-4 und IL-13 in B-Zellen die Bildung der allergenspezifischen IgE-Antikörper (4, 6).

Das allergenspezifische IgE diffundiert in das lokale Gewebe und bindet mit hoher Affinität an die Oberflächenrezeptoren für IgE (FcεRI) auf Basophilen und Mastzellen, was zur Sensibilisierung dieser Zellen führt. Einmal gebunden bleibt das IgE über Wochen bis Monate stabil an den FcεRI-Rezeptor gebunden (5, 6).

### ***Sofortreaktion***

Nach der Sensibilisierung kommt es bei erneutem Allergenkontakt innerhalb von Minuten zu einer Sofortreaktion. Ein *Crosslinking* benachbarter FcεRI-gebundener IgE-Antikörper auf Mastzellen und Basophilen durch das Allergen induziert eine schnelle Degranulation und Sekretion verschiedener Mediatoren wie Histamin und Lipidmediatoren einschließlich Leukotrienen und Prostaglandinen.

Das freigesetzte Histamin bindet an die H<sub>1</sub>-Rezeptoren auf Immunzellen, Muskeln und Nerven und stimuliert u. a. die Nervenenden der parasympathischen Zweige des *Nervus trigeminus*, was zu den klassischen Beschwerden wie Juckreiz, Niesen und Husten führt (4). Zudem werden durch Histamin die Schleimdrüsen in der Nasenschleimhaut aktiviert, was eine wässrige Rhinorrhoe zur Folge hat (4). Zusätzlich zu Histamin setzen Mastzellen Lipidmediatoren wie Leukotriene und Prostaglandine frei, die gemeinsam mit Histamin gefäßerweiternd auf die Blutgefäße in der Nase wirken, was zum typischen Symptom der nasalen Obstruktion führt. Dadurch wird die Infiltration von Neutrophilen und Eosinophilen erleichtert, die die Entzündung aufrechterhalten und zur Spätreaktion auf das Allergen führen (4). Die Sofortreaktion dauert bis zu zwei Stunden nach Allergenexposition an (7).

### ***Spätreaktion***

Die Spätreaktion setzt ca. zwei Stunden nach der Allergenexposition ein und kann bis zu 48 Stunden andauern (7). Es wird angenommen, dass die Reaktionen in dieser Phase zum Teil auf die Wirkung der während der Frühphase freigesetzten Mediatoren zurückzuführen sind und sich zum anderen durch die Wirkung der allergenstimulierten T-Zellen ergeben.

So setzen die Mastzellen neben Histamin und Lipidmediatoren, die in der Sofortreaktion eine Rolle spielen, auch Zytokine wie IL-4, IL-13 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) frei, die Zelladhäsionsmoleküle hochregulieren, wodurch es in der Spätreaktion zur Migration von Basophilen, Eosinophilen, Neutrophilen und T-Zellen in die Nasenschleimhaut kommt (4, 6).

Neutrophile, die in die Nasenschleimhaut rekrutiert werden, können das Epithel schädigen, indem sie reaktive Sauerstoffspezies (*Reactive Oxygen Species*, ROS) und Enzyme wie Proteasen und Peptidasen bilden (4). Durch die Degranulation von Eosinophilen werden ebenfalls zytotoxische Substanzen wie kationische Granulaproteine freigesetzt (8). Darüber hinaus verstärkt und reguliert die Freisetzung von Zytokinen durch Eosinophile und andere an der Entzündung beteiligte Zellen lokalisierte Immunreaktionen (8).

Durch die von Mastzellen sekretierten Zytokine (Leukotriene, Prostaglandine und der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF)) werden während der Spätreaktion zudem die angeborenen lymphatischen Zellen der Gruppe 2 (*Group 2 Innate Lymphoid Cells*, ILC2) aktiviert, die zur Fortsetzung der Entzündung beitragen, indem sie große Mengen an TH2-Zytokinen freisetzen, was zu einer fortgesetzten T-Zell-Reaktion führt (4).

Die vorherrschenden Symptome während der Spätreaktion sind eine verstopfte Nase und in geringerem Maße wässriger Nasenausfluss. Anhaltende Entzündungen in der Spätphase sind mit Gewebeveränderungen verbunden, die auch zu einer Veränderung der Organfunktion und zu nasaler Hyperreaktivität führen können (4).

### **Wirkmechanismus von Olopatadin**

Olopatadin ist ein hochwirksames, selektives H<sub>1</sub>-Antihistaminikum der zweiten Generation, welches antihistaminerge, antiinflammatorische und mastzellstabilisierende Eigenschaften besitzt (2, 9).

Olopatadin bindet als kompetitiver Antagonist von Histamin ebenfalls an H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Es weist jedoch gegenüber Histamin und anderen H<sub>1</sub>-Antihistaminika (z. B. Ketotifen) eine deutlich höhere Bindungsaffinität auf (10). Im Gegensatz zu Histamin vermittelt die Bindung von Olopatadin an den H<sub>1</sub>-Rezeptor jedoch keine proinflammatorische Reaktion, sondern blockiert lediglich den Rezeptor.

Da Olopatadin mit hoher Affinität an die Aspartat-Aminosäure im aktiven Zentrum des H<sub>1</sub>-Rezeptors bindet, weist dieses Antihistaminikum eine hohe Spezifität für den H<sub>1</sub>-Rezeptor auf. Durch die hohe Spezifität wird die Wahrscheinlichkeit einer etwaigen Bindung an andere Histaminrezeptor-Subtypen deutlich reduziert, wodurch unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge der Blockade anderer Histaminrezeptoren (z. B. verminderte Magensäuresekretion) vermieden werden (10).

Des Weiteren weist Olopatadin eine mastzellstabilisierende Wirkung auf, indem es die IgE-induzierte Histaminfreisetzung aus Mastzellen inhibiert (9). In der Folge wird auch die histamininduzierte Infiltration von Basophilen, Eosinophilen und Neutrophilen in die Nasenschleimhaut gehemmt.

Als H<sub>1</sub>-Antihistaminikum wirkt Olopatadin v. a. während der Sofortreaktion der AR. Damit der schnelle Wirkeintritt erreicht werden kann, muss der Wirkstoff rasch an den Wirkort gelangen. Durch die nasale Applikation des Antihistaminikums wird der Wirkstoff Olopatadin umgehend resorbiert. Somit tritt die Wirkung nach der Anwendung von Olopatadin als Nasenspray sehr schnell (innerhalb von ca. 15 Minuten) ein, sodass die allergische Symptomatik bereits während der Sofortreaktion kontrolliert werden kann (11).

Durch seine zusätzliche mastzellstabilisierende, antiinflammatorische Eigenschaft wirkt Olopatadin auch während der Spätreaktion der AR symptomlindernd, während bei anderen Antihistaminika die Wirksamkeit auf die Sofortreaktion beschränkt ist (12).

## Wirkmechanismus von Mometason

Mometason ist ein topisches, stark lipophiles Glukokortikoid mit lokalen antiinflammatorischen Eigenschaften. Die hohe Lipophilie von Mometason führt dazu, dass es gut durch die Schleimhäute permeieren und durch die Zellmembran in die Zelle gelangen kann. Dies hat zur Folge, dass Mometason bereits in sehr geringen Dosen hochwirksam ist. Mometason weist die geringste Bioverfügbarkeit aller zurzeit in der Anwendung befindlichen Glukokortikoide auf (13, 14). Durch die niedrige lokale Dosierung, die zur Symptomkontrolle erforderlich ist, wirkt das Glukokortikoid nicht systemisch, wodurch die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen deutlich reduziert ist (13, 15).

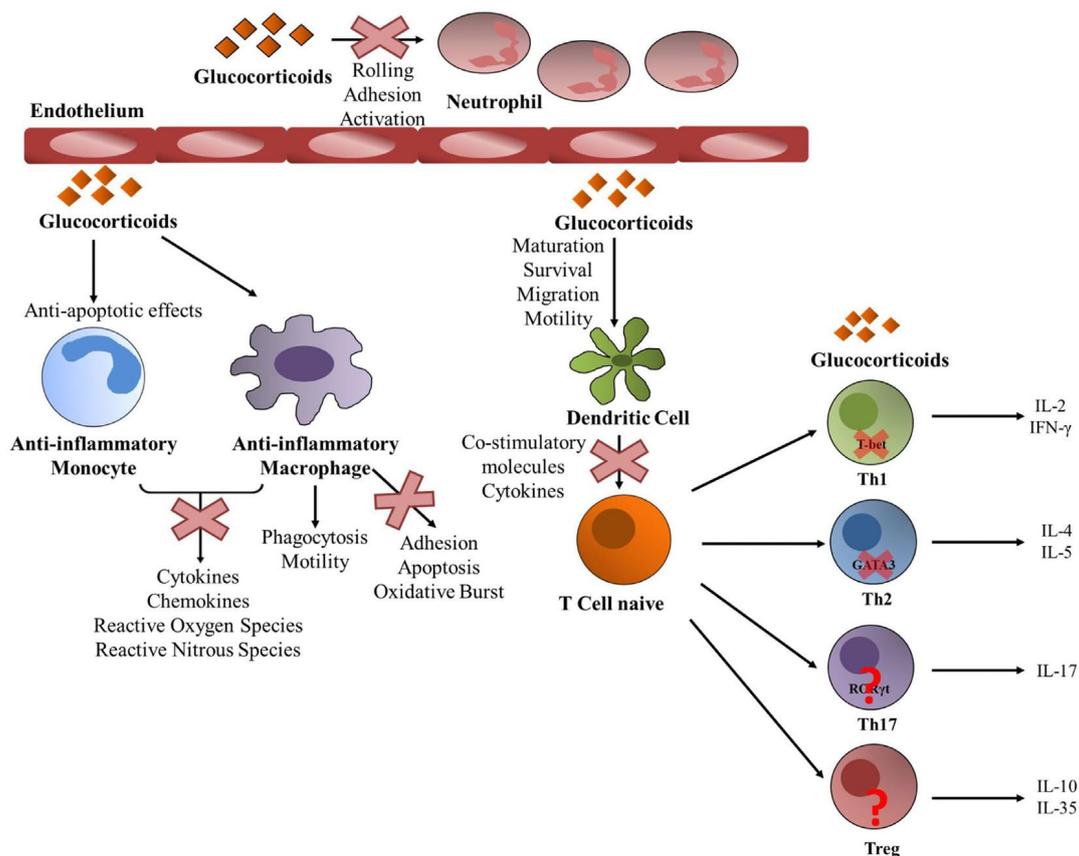


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus Glukokortikoide

Quelle: Liberman et al. 2018 (16)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das lipophile Mometason bindet nach schneller Diffusion in die Zellen an intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren. Bei Glukokortikoidrezeptoren handelt es sich um hormonaktivierte Transkriptionsfaktoren, die die Genexpression der Zelle beeinflussen (16).

Die Bindung eines Glukokortikoids wie Mometason an diesen Rezeptor führt zu einer Hemmung der Expression von proinflammatorischen und immunregulierenden Genen wie z. B. Zytokinen, Zytokinrezeptoren, Adhäsionsmolekülen sowie chemotaktischen Proteinen, die die Entzündungsreaktion koordinieren (Abbildung 2-2) (16).

Darüber hinaus vermitteln Glukokortikoidrezeptoren in fast allen Immunzellen immunsuppressive Funktionen. In T-Zellen verursacht die Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors die Verringerung der Zahl zirkulierender T-Zellen, indem sie deren Rückwanderung in das Knochenmark und in sekundäre lymphatische Gewebe fördert (16). Zudem begünstigt die Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors auch die Apoptose von T-Zellen (16).

Intranasale Glukokortikoide wie Mometason hemmen somit Mechanismen der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Entzündungen und sorgen für eine Verengung der Blutgefäße, sodass die Schwellung der Nasenschleimhaut und die Bildung von Nasensekret in den Schleimhäuten verringert werden (13).

Der Mechanismus der antiallergischen und antiinflammatorischen Wirkung von Mometason ist wahrscheinlich größtenteils bedingt durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren allergischer Reaktionen. Mometason hemmt bei allergischen Patienten die Freisetzung aus Leukozyten signifikant (15). In der Zellkultur zeigt Mometason eine hohe Wirksamkeit bei der Hemmung der Synthese und der Freisetzung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF $\alpha$ . Weiterhin hemmt Mometason die Leukotrienbildung hochwirksam und ist ein äußerst wirksamer Inhibitor der Produktion von TH2-Zytokinen, IL-4 und IL-5 aus humanen *Cluster of Differentiation* (CD)4+-T-Zellen (2, 15). Durch die Inhibition dieser Mediatoren trägt Mometason sowohl zur Hemmung der Sofortreaktion als auch zur Hemmung der Spätreaktion der AR bei (15). Allerdings ist der Wirkeintritt bei nasaler Anwendung von Mometason im Vergleich zu nasal angewendetem Olopatadin (innerhalb von ca. 15 Minuten) stark verzögert (3). So tritt die klinisch relevante Wirkung von Mometason nach ungefähr zwölf Stunden auf, es kann aber auch sein, dass der volle therapeutische Nutzen erst nach 48 Stunden erreicht wird (15).

### **Kombinierte Wirkung von Olopatadin und Mometason**

Durch die synergistische Wirkung der beiden Einzelwirkstoffe Olopatadin und Mometason zeigt Ryaltris<sup>®</sup> eine bessere Wirksamkeit als die Monotherapie mit entweder einem intranasalen Glukokortikoid oder einem intranasalen Antihistaminikum (17). Durch das H<sub>1</sub>-Antihistaminikum Olopatadin wird v. a. die Sofortreaktion der AR schnellstmöglich gehemmt, wodurch die Erstsymptome Juckreiz der Nasenschleimhäute, Sekretfluss, Niesattacken und Nasenatmungsbehinderung effektiv gelindert werden (18). Durch den Bestandteil des Glukokortikoids Mometason wird eine antiinflammatorische Wirkung auf die Spätreaktion der AR erreicht, sodass keine langandauernde nasale Obstruktion durch ödematöse Gewebsschwellungen auftritt (11).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Ryaltris <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.	nein	17.11.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Ryaltris<sup>®</sup> (2) sowie dem Zulassungsbescheid (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 und den Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Ryaltris® (2) und einer unsystematischen Literaturrecherche (Stand: 15.09.2022).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Zulassungsbescheid für ein Fertigarzneimittel zur Anwendung am Menschen. Ryaltris 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension (Zulassungsnummer: 2205824.00.00)*. 2021.
2. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris® 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022]*. 2022.
3. May JR, Dolen WK. *Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist*. Clin Ther. 2017;39(12):2410-9.
4. Jantrapirom S, Hirunsatitpron P, Potikanond S, Nimlamool W, Hanprasertpong N. *Pharmacological Benefits of Triphala: A Perspective for Allergic Rhinitis*. Front Pharmacol. 2021;12:628198.
5. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(2):108-352.
6. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. *The development of allergic inflammation*. Nature. 2008;454(7203):445-54.
7. DGAI. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Allergische Rhinitis“ der Sektion HNO. *Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)*. Allergo Journal. 2003;12:182-94.
8. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ. *Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines*. Int Arch Allergy Immunol. 1996;109(3):207-15.
9. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation: Opatanol® 1mg/ml Augentropfen [Stand: November 2020]*. 2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Ohmori K, Hayashi K, Kaise T, Ohshima E, Kobayashi S, Yamazaki T, et al. *Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of olopatadine hydrochloride, a new antiallergic drug*. Jpn J Pharmacol. 2002;88(4):379-97.
11. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, et al. *[Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG]*. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4(3):264-75.
12. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. *Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(2):171-8.e2.
13. Lipiec A, Jurkiewicz D. *A new therapeutic option in the management of allergic rhinitis*. Otolaryngol Pol. 2021;75(5):1-5.
14. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. *Mometasone furoate nasal spray: a systematic review*. Multidiscip Respir Med. 2016;11:18.
15. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation: Mometasonfuroat AbZ 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Februar 2020]*. 2020.
16. Liberman AC, Budzinski ML, Sokn C, Gobbini RP, Steininger A, Arzt E. *Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells*. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:235.
17. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. *Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(6):630-8.e3.
18. Klimek L. *Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen*. Drug Res (Stuttg). 2020;70(S 01):S7-S9.