

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rupafin, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera:

1 mg rupatadyny (w postaci rupatadyny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sacharoza 300 mg/ml

Metylu parahydroksybenzoesan (E218) 1,00 mg/ml

Glikol propylenowy (E 1520) 200 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny, żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rupafin 1 mg/ml roztwór doustny jest wskazany w objawowym leczeniu:

- alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) u dzieci w wieku od 2 do 11 lat (patrz punkt 5.1);
- pokrzywki u dzieci w wieku od 2 do 11 lat (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dzieci w wieku od 2 do 11 lat

Dawkowanie u dzieci o masie ciała równej lub większej niż 25 kg: 5 ml (5 mg rupatadyny) roztworu doustnego raz na dobę, z jedzeniem lub niezależnie od posiłku.

Dawkowanie u dzieci o masie ciała równej lub większej niż 10 kg, ale mniejszej niż 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadyny) roztworu doustnego raz na dobę, z jedzeniem lub niezależnie od posiłku.

- Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących tej populacji (patrz punkt 4.4).

- Dorośli i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)

U dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) bardziej odpowiednie jest stosowanie rupatadyny 10 mg w postaci tabletek.

- Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby
Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby: ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, obecnie nie zaleca się stosowania rupatadyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Instrukcja stosowania:

- Aby otworzyć butelkę, należy nacisnąć nakrętkę i przekręcić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Wziąć strzykawkę i umieścić ją w perforowanym korku, odwrócić butelkę do góry dnem.
- Napełnić strzykawkę zaleconą dawką.
- Podać roztwór bezpośrednio ze strzykawki dozującej.
- Po użyciu umyć strzykawkę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rupatadynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rupatadyny roztwór doustny u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Należy unikać jednoczesnego stosowania rupatadyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, a podczas równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Konieczne może być dostosowanie dawki substancji wrażliwych na izoenzym CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) oraz substancji o wąskim indeksie terapeutycznym będących substratami dla izoenzymu CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, cyzapryd), ponieważ rupatadyna może zwiększać stężenie tych leków w osoczu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się podawania rupatadyny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania rupatadyny 10 mg w postaci tabletek było oceniane w badaniu „Thorough QT/QTc” u dorosłych. Rupatadyna w dawce do 10 razy większej niż dawka terapeutyczna nie wywierała wpływu na zapis EKG, i w związku z tym, nie budzi ona zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa kardiologicznego. Jednak rupatadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, u pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią, u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii, takimi jak: klinicznie istotna bradykardia, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi niezbyt często po zastosowaniu rupatadyny 10 mg w postaci tabletek u dorosłych są: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, jak również nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę, co może mieć szkodliwy wpływ na zęby. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu.

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan, który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy zawiera 200 mg glikolu propylenowego w każdym ml.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z rupatadyną w postaci roztworu doustnego u dzieci.

Badania dotyczące interakcji z rupatadyną 10 mg w postaci tabletek przeprowadzono wyłącznie u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

Wpływ innych leków na rupatadynę

Należy unikać jednoczesnego stosowania rupatadyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, nefazodon), a podczas równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (erytromycyna, flukonazol, diltiazem) należy zachować ostrożność.

Stosowanie rupatadyny w dawce 20 mg jednocześnie z ketokonazolem lub erytromycyną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę, odpowiednio 10-krotnie i 2-3-krotnie. Zmiany te nie są związane z wpływem na odstęp QT lub zwiększeniem działań niepożądanych, w porównaniu do sytuacji, gdy te leki były podawane oddzielnie.

Interakcja z sokiem grejpfrutowym: Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego zwiększa 3,5-krotnie ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę 10 mg w postaci tabletek. Jest to spowodowane obecnością w grejpfrucie jednego lub więcej związków, które hamują CYP3A4, co może zwiększać stężenie w osoczu leków, takich jak rupatadyna, metabolizowanych przez CYP3A4. Dodatkowo, sugeruje się, że grejpfrut może wpływać na jelitowy system transportu leków, taki jak glikoproteina P. Nie należy przyjmować rupatadyny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

Wpływ rupatadyny na inne leki

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania rupatadyny z innymi metabolizowanymi lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, gdyż wiedza dotycząca wpływu rupatadyny na inne leki jest ograniczona.

Interakcja z alkoholem: Po podaniu z alkoholem rupatadyna w postaci tabletek w dawce 10 mg miała minimalny wpływ na wyniki niektórych testów sprawności psychoruchowej, ale nie różniły się one istotnie od obserwowanych po podaniu samego alkoholu. Dawka 20 mg nasilała zaburzenia spowodowane przyjęciem alkoholu.

Interakcje z lekami hamującymi czynność OUN (ośrodkowy układ nerwowy): Tak jak w przypadku innych leków przeciwhistaminowych, nie można wykluczyć interakcji z lekami hamującymi czynność OUN.

Interakcje ze statynami: Podczas badań klinicznych z rupatadyną niezbyt często zgłaszano bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej). Nie jest znane ryzyko interakcji ze statynami; niektóre z nich są również metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 układu cytochromu P450. Z tego powodu rupatadynę należy stosować z ostrożnością, jeśli jest podawana jednocześnie ze statynami.

Interakcja z midazolamem: Po podaniu 10 mg rupatadyny w skojarzeniu z 7,5 mg midazolamu obserwowano nieznacznie wyższy wzrost ekspozycji midazolamu (C_{max} i AUC). Dlatego też rupatadyna działa jako łagodny inhibitor CYP3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby (2) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wynika szkodliwy wpływ rupatadyny na ciążę lub stan zdrowia płodu i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania rupatadyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Rupatadyna przenika do mleka u zwierząt. Nie wiadomo, czy rupatadyna przenika do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie rupatadyną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności. Badania na zwierzętach wykazały znaczące zmniejszenie płodności po narażeniu większym niż obserwowane u ludzi po podaniu maksymalnej dawki leczniczej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przeprowadzonych badaniach klinicznych rupatadyna w dawce 10 mg nie wpływała na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn należy zachować ostrożność, dopóki nie zostanie ustalona indywidualna reakcja pacjenta na rupatadynę.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych rupatadyny w postaci roztworu doustnego u dzieci w wieku 2 do 11 lat uczestniczyło 626 pacjentów. Spośród nich, 147 pacjentów było leczonych rupatadyną w dawce 2,5 mg, 159 pacjentów było leczonych rupatadyną w dawce 5 mg, 249 otrzymywało placebo, a 71 otrzymywało desloratadynę.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- *Często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- *Niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych rupatadyną w postaci roztworu doustnego podczas badań klinicznych była następująca:

Klasyfikacja układów i narządów		Rupatadyna 2,5 mg	Rupatadyna 5 mg	Placebo
<u>Częstość występowania</u> <i>Zalecany termin</i>		(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
<u>Niezbyt często</u>	<i>Grypa</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Zapalenie jamy nosowo-gardłowej</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Zakażenia górnych dróg oddechowych</i>	1 (0,68%)	0	0
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<u>Niezbyt często</u>	<i>Eozynofilia</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Neutropenia</i>	0	1 (0,63%)	0
	Zaburzenia układu nerwowego			
<u>Często</u>	<i>Ból głowy</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Senność</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Niezbyt często</u>	<i>Zawroty głowy</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Zaburzenia żołądka i jelit			
<u>Niezbyt często</u>	<i>Nudności</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<u>Niezbyt często</u>	<i>Wyprysk</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Nocne pocenie się</i>	0	1 (0,63%)	0
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<u>Niezbyt często</u>	<i>Zmęczenie</i>	0	1 (0,63%)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania u dorosłych i dzieci. Podczas badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania u dorosłych, rupatadyna podawana w dawce 100 mg na dobę przez 6 dni była dobrze tolerowana. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była senność. W razie przypadkowego zażycia bardzo dużych dawek należy zastosować leczenie objawowe równocześnie z odpowiednimi środkami podtrzymującymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego;
kod ATC: R06A X28.

Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H_1 . Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowany metabolit) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczyniać się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rupatadyna w dużym stężeniu hamuje degranulację komórek tucznych, indukowaną przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamuje uwalnianie cytokin, zwłaszcza TNF_α (czynnika martwicy guza), przez ludzkie komórki tuczne i monocyty. Kliniczne znaczenie tych obserwacji wymaga dalszego potwierdzenia.

Profil farmakokinetyczny rupatadyny w postaci roztworu doustnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat jest podobny do profilu u dorosłych (w wieku > 12 lat): działanie farmakodynamiczne (hamowanie powstawania bąbla pokrzywkowego, działanie przeciwhistaminowe) było również obserwowane po 4 tygodniach leczenia. Randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo badanie potwierdzające u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wykazało, że rupatadyna w postaci roztworu doustnego w większym stopniu zmniejsza objawy ze strony nosa (wodnisty wyciek z nosa i swędzenie nosa, jamy ustnej, gardła i (lub) uszu) niż placebo u dzieci z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa po 4 i 6 tygodniach leczenia. Ponadto przez cały czas badania obserwowano również znaczącą poprawę jakości życia w porównaniu do placebo.

Badaniu oceniającemu skuteczność leków blokujących receptory H_1 poddano pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, która stanowiła kliniczny model pokrzywek, ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na łatwiejszą kwalifikację do badania klinicznego chorych z przewlekłą pokrzywką. Pokrzywka jest chorobą związaną z aktywnością komórek tucznych, a rozwój wszystkich zmian pokrzywkowych zależy głównie od histaminy i innych mediatorów [czynnik aktywujący płytki krwi (ang. *Platelet Activating Factor*, PAF) i cytokiny]. Rupatadyna ma zdolność blokowania uwalniania histaminy i innych mediatorów reakcji zapalnej, dlatego oczekuje się, że będzie ona skuteczna w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą i placebo wykazano skuteczność rupatadyny w postaci roztworu doustnego w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej u dzieci w wieku od 2 do 11 lat. Do badania włączono w sumie 206 dzieci: 113 wieku 2 do 5 lat i 93 w wieku 6 do 11 lat. Dzieciom podawano rupatadynę ($n=66$), placebo ($n=69$) lub desloratadynę ($n=71$). Dzieciom o masie ciała do 25 kg podawano rupatadynę w dawce 2,5 mg, a dzieciom o masie ciała większej niż 25 kg podawano rupatadynę w dawce 5 mg. Dzieciom o masie ciała do 25 kg podawano desloratadynę w dawce 1,25 mg, a dzieciom o masie ciała większej niż 25 kg podawano 2,5 mg desloratadyny. Statystycznie istotną poprawę w porównaniu do placebo wykazano w ocenianym po 6 tygodniach leczenia głównym punkcie końcowym, jaki stanowiła średnia zmiana w skali aktywności pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score*, UAS7; obejmująca bąble pokrzywkowe i świąd) porównując tydzień do tygodnia (rupatadyna $-11,77$ w porównaniu z placebo $-5,55$; $p<0,001$). Średni odsetek zmniejszenia liczby bąbli pokrzywkowych w punkcie końcowym badania w porównaniu do wartości początkowej wynosił 56,7% dla rupatadyny, 49,4% dla desloratadyny i 22,7% dla placebo. Średni odsetek zmniejszenia świądu w punkcie końcowym badania w porównaniu do wartości początkowej wynosił 56,8% dla rupatadyny, 46,7% dla desloratadyny i 33,4% dla placebo. Po zastosowaniu substancji czynnych (rupatadyny i desloratadyny) uzyskano statystycznie istotnie większą poprawę niż po placebo w zakresie zmniejszenia liczby bąbli pokrzywkowych i świądu, podczas gdy nie wykazano statystycznie istotnych różnic między substancjami czynnymi w tym zakresie. Poprawę większą niż 50% w skali aktywności pokrzywki (skala UAS7; pokrzywka i świąd) porównując tydzień do

tygodnia obserwowano u 61% dzieci leczonych rupatadyną, w porównaniu do 36% dzieci otrzymujących placebo i 54% dzieci leczonych desloratadyną.

Badania kliniczne z udziałem ochotników (n=393) i pacjentów (n=2650) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie wykazały znaczącego wpływu rupatadyny w postaci tabletek podawanej w dawkach od 2 mg do 100 mg na zapis elektrokardiograficzny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rupafin roztwór doustny, we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywce (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

W podgrupie dzieci w wieku 2 do 5 i 6 do 11 lat, rupatadyna była szybko wchłaniana, a średnie C_{max} wynosiło odpowiednio 1,9 i 2,5 ng/ml po wielokrotnym, doustnym podaniu. Ekspozycja na lek wyrażona jako średnia wartość całkowitej powierzchni pod krzywą (ang. AUC) wynosiła 10,4 ng·h/ml u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz 10,7 ng·h/ml u dzieci w wieku 6 do 11 lat. Wszystkie te wartości są zbliżone do wartości otrzymanych u osób dorosłych i młodzieży.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji rupatadyny u dzieci w wieku 2 do 5 lat wynosił 15,9 godziny, a u dzieci w wieku 6 do 11 lat wynosił 12,3 godziny. Jest on dłuższy niż obserwowany po podaniu leku w postaci tabletek u osób dorosłych i młodzieży.

Wpływ spożywania pokarmu

Nie przeprowadzono badania interakcji rupatadyny w postaci roztworu doustnego z pokarmem. Wpływ spożycia pokarmu na rupatadynę 10 mg w postaci tabletek był badany u osób dorosłych i młodzieży. Spożywanie pokarmu zwiększało ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) na rupatadynę o około 23%. Spożywanie pokarmu nie miało wpływu na maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}). Te różnice nie miały znaczenia klinicznego.

Metabolizm i eliminacja

W badaniu dotyczącym wydalania leku u dorosłych 34,6% podanej dawki rupatadyny wykryto w moczu, a 60,9% w kale w ciągu 7 dni. Rupatadyna podawana doustnie podlega w znaczącym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. W moczu i w kale stwierdzano nieznaczne ilości niezmienionej substancji czynnej. Oznacza to, że rupatadyna jest niemal całkowicie metabolizowana. Aktywny metabolit desloratadyna i inne hydroksylowane pochodne stanowiły odpowiednio około 27% i 48% całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej na substancje czynne. Badania metabolizmu *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że rupatadyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 (CYP 3A4).

Na podstawie badań *in vitro* działanie hamujące rupatadyny na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 i UGT2B7 jest mało prawdopodobne. Nie należy spodziewać się, że rupatadyna będzie hamowała następujące transportery w krążeniu ogólnym: OATP1B1, OATP1B3 i BCRP (ang. breast cancer resistance protein) w wątrobie i jelitach. Ponadto wykryto słabe hamowanie glikoproteiny P (P-gp) występującej w jelicie cienkim.

W badaniach indukcji enzymu CYP *in vitro* ryzyko indukcji przez rupatadynę enzymów CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 w wątrobie *in vivo* uważa się za mało prawdopodobne. W oparciu o wyniki badań *in vivo* rupatadyna działa jako słaby inhibitor CYP3A4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U różnych gatunków zwierząt, takich jak szczury, świnki morskie i psy, rupatadyna w dawce ponad 100 razy większej niż zalecana dawka kliniczna u dorosłych (10 mg) nie powodowała wydłużenia odstępu QTc ani zespołu QRS i nie powodowała zaburzeń rytmu serca. Rupatadyna i jeden z jej głównych, aktywnych metabolitów u człowieka, 3-hydroksydesloratadyna, w stężeniach co najmniej 2000 razy większych niż C_{max} występujące u ludzi po podaniu dawki 10 mg, nie wpływały na potencjały czynnościowe we włóknach Purkiniego izolowanych z serca psa. W badaniu oceniającym wpływ na sklonowany ludzki kanał potasowy kodowany przez gen HERG stwierdzono, że rupatadyna w stężeniu 1685 razy większym niż C_{max} występujące po podaniu dawki 10 mg blokowała ten kanał. Badania dotyczące dystrybucji tkankowej u szczurów, przeprowadzone z zastosowaniem rupatadyny znakowanej radioaktywnie wykazały, że rupatadyna nie kumuluje się w tkance serca.

U szczurów po podaniu dużej dawki wynoszącej 120 mg/kg mc. na dobę, po której C_{max} było 268 razy większe niż oznaczane u ludzi po podaniu dawki leczniczej (10 mg/dobę) występowało znaczące zmniejszenie płodności samców i samic. Toksyczność dla płodu (opóźnienie wzrostu, niecałkowite kostnienie, niewielkie wady kośćca) była zgłaszana u szczurów tylko po podaniu dawek toksycznych dla matek (25 i 120 mg/kg mc. na dobę). U królików, po podaniu dawek do 100 mg/kg mc., nie obserwowano dowodów na toksyczny wpływ na rozwój potomstwa. Dawka niepowodująca szkodliwego wpływu na rozwój potomstwa wynosiła 5 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 100 mg/kg mc. na dobę u królików. Po zastosowaniu tych dawek uzyskano C_{max} odpowiednio 45 i 116 razy większe niż oznaczane u ludzi po podaniu dawki leczniczej (10 mg/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E 1520)

Kwas cytrynowy bezwodny

Disodu fosforan bezwodny

Sacharyna sodowa

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Aromat bananowy (mieszanina aromatów identycznych z naturalnymi, aromatów naturalnych i glikolu propylenowego)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Okres ważności po pierwszym otwarciu jest taki sam jak okres ważności podany na pudełku i butelce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z PET o pojemności 120 ml z łącznikiem wykonanym z polietylenu o niskiej gęstości (ang. LDPE), z zamknięciem z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. HDPE) zabezpieczającym przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku. W pudełku znajduje się również doustna strzykawka dozująca (wykonana z polipropylenu i polietylenu) o pojemności 5 ml, z podziałką o dokładności 0,25 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
Barcelona, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20340

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.06.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2022