

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pafinur 1 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää:

1 mg rupatadiinia (fumaraattina)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

sakkarooosi 300 mg/ml

metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) 1,00 mg/ml

propyleeniglykoli (E1520) 200 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pafinur 1 mg/ml oraaliliuos on tarkoitettu seuraavien tilojen oireenmukaiseen hoitoon:

-2–11-vuotiaiden lasten allerginen nuha (mukaan lukien ympärivuotinen allerginen nuha) (ks. kohta 5.1).

-2–11-vuotiaiden lasten nokkosihottuma (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

2–11-vuotiaat lapset.

Annostus lapsille, jotka painavat vähintään 25 kg: 5 ml (5 mg rupatadiinia) oraaliliuosta kerran vuorokaudessa, ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Annostus lapsille, jotka painavat vähintään 10 kg ja alle 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadiinia) oraaliliuosta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Alle 2-vuotiaat lapset

Valmisteen antaminen alle 2-vuotiaille lapsille ei ole suositeltavaa, koska tietoja tästä ryhmästä ei ole (ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja nuoret (yli 12-vuotiaat)

Aikuisille ja nuorille (yli 12-vuotiaille) on sopivampaa antaa rupatadiini 10 mg:n tabletteina.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat: koska munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta, rupatadiinin käyttöä ei tällä hetkellä suositella näille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Käyttöohje:

- Avaa pullo painamalla korkkia ja kääntämällä sitä vastapäivään.
- Ota ruisku ja aseta se reiälliseen sulkimeen ja käännä pullo ylösalaisin.
- Täytä ruisku määrättyllä annoksella.
- Anna suoraan annostusruiskusta.
- Pese ruisku käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rupatadiinioraaliliuoksen turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole määritetty.

Rupatadiinin yhdistämistä vahvaan CYP3A4-inhibiittoriin on vältettävä ja sitä on käytettävä varoen keskivahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Herkkien CYP3A4-substraattien (esim. simvastatiini, lovastatiini) ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, sisapridi) annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, koska rupatadiini voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5).

Rupatadiinin antamista samanaikaisesti greippimehun kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Rupatadiinin 10 mg:n tablettien sydänturvallisuutta arvioitiin Thorough QT/QTc - tutkimuksessa, johon osallistui aikuisia. Enintään 10-kertainen terapeuttinen annos rupatadiinia ei aiheuttanut vaikutuksia EKG:hen ja siten ei aiheuta huolta sydänturvallisuudesta. Rupatadiinia on kuitenkin käytettävä varoen potilaille, joilla on tunnetusti pidentynyt QT-aika, korjaamaton hypokalemia tai samanaikaisia proarytmisiä tiloja, kuten kliinisesti merkittävä bradykardia tai akuutti sydänlihaskemia.

Veren kreatiinikinaasi-, alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu sekä poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ovat melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu 10 mg:n rupatadiinitablettien yhteydessä aikuisilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia, joten se voi olla hampaille haitallista. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 200 mg propeeniglykolia millilitraa kohti.

Samanaikainen anto minkä tahansa alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin kanssa, saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5 vuoden ikäisille lapsille.

Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, se saattaa kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Tämän seurauksena propyleeniglykolin antamista raskaana oleville tai imettäville potilaille on harkittava tapauskohtaisesti.

Lääkärin on valvottava sellaisten potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä on raportoitu erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriö (akuutti tubulaarinen nekroosi), munuaisten akuutti vajaatoiminta sekä maksan vajaatoiminta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 1 millilitraa kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rupatadiinin oraaliliuosta koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu lapsille.

Yhteisvaikutustutkimuksiin on osallistunut vain aikuisia ja nuoria (yli 12-vuotiaita), ja niissä on käytetty rupatadiinin 10 mg:n tabletteja.

Muiden lääkkeiden vaikutukset rupatadiiniin

Samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasiinestäjät, klaritromysiini, nefatsodoni) on vältettävä ja keskivahvoja CYP3A4-inhibiittoreita (erytromysiini, flukonatsoli, diltiatseemi) on käytettävä samanaikaisesti varoen.

20 mg:n rupatadiiniannos samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa suurentaa rupatadiinin systeemisen altistuksen 10-kertaiseksi ja samanaikainen anto erytromysiinin kanssa 2–3-kertaiseksi. Näihin muutoksiin ei liittynyt vaikutusta QT-aikaan tai haittavaikutusten lisääntymistä verrattuna samoihin lääkkeisiin erikseen annettuina.

Yhteisvaikutus greippimehun kanssa: Samanaikainen greippimehun käyttö suurensi rupatadiinin 10 mg:n tabletin systeemistä altistusta 3,5-kertaisesti. Näin käy, koska greippimehussa on yksi tai useampi yhdiste, joka inhiboi CYP3A4:ää ja voi siten suurentaa tämän metaboloimien lääkkeiden, kuten rupatadiinin, plasmapitoisuuksia. Lisäksi on viitteitä siitä, että greippimehu voi vaikuttaa suoliston lääkkeenkuljetusjärjestelmiin, kuten P-glykoproteiiniin. Greippimehua ei saa käyttää samaan aikaan tämän valmisteen kanssa.

Rupatadiinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Käytettäessä rupatadiinia samanaikaisesti sellaisten muiden metaboloituvien lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna, on noudatettava varovaisuutta, koska rupatadiinin vaikutuksista muihin lääkkeisiin on niukasti tietoa.

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa: Alkoholin nauttimisen jälkeen 10 mg:n rupatadiiniannos aiheutti marginaalisia vaikutuksia joissakin psykomotorisissa testeissä, vaikka tulokset eivät merkitsevästi eronneet pelkän alkoholin nauttimisen vaikutuksista. 20 mg:n annos suurensi alkoholin käytön aiheuttamaa toimintakyvyn alenemista.

Yhteisvaikutus keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa: kuten muidenkaan antihistamiinien kohdalla, yhteisvaikutusta keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset statiinien kanssa: Oireettomia CK-arvon nousuja on raportoitu melko harvoin rupatadiinia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Statiinit metaboloituvat sytokromi P450 CYP3A4 -isoentsyymien avulla, ja statiinien yhteisvaikutusriskiä ei tunneta. Tästä syystä rupatadiinia on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa.

Yhteisvaikutus midatsolaamin kanssa: kun annettiin samanaikaisesti 10 mg rupatadiinia ja 7,5 mg midatsolaamia, havaittiin hieman korkeampi altistuminen midatsolaamille (C_{max} ja AUC). Tämän perusteella rupatadiini on CYP3A4:n heikko estäjä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot vähäisestä määrästä (2) altistuneita raskauksia eivät viittaa rupatadiinin aiheuttamiin haittavaikutuksiin raskaudelle tai sikiön / vastasyntyneen lapsen terveydelle. Tähän mennessä muita epidemiologisia tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeet eivät viittaa suoraan tai epäsuoraan haitalliseen vaikutukseen raskauden, alkion/sikiön kehityksen, synnytyksen tai postnataalisin kehityksen osalta (ks. kohta 5.3). Varoimenpiteenä on suositeltavaa välttää rupatadiinin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Rupatadiini erittyy eläinten maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rupatadiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko rupatadiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Fertilitteetti

Kliinisiä tietoja hedelmällisyydestä ei ole. Eläinkokeissa on todettu merkittävää hedelmällisyyden heikkenemistä ihmisen suurinta hoitoannosta suuremmilla altistustasoilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa 10 mg:n rupatadiiniannoksella ei ollut vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Siitä huolimatta on oltava varovainen ennen ajamista ja koneiden käyttämistä, kunnes potilaan yksilöllinen reaktio rupatadiiniin on määritetty.

4.8 Haittavaikutukset

Rupatadiinin oraaliuosta koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 626 iältään 2–11-vuotiasta lasta. Näistä 147 potilasta hoidettiin 2,5 mg:n rupatadiiniannoksella, 159 potilasta 5 mg:n rupatadiiniannoksella ja 249 sai lumelääkettä ja 71 sai desloratadiinia.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

- *Yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Melko harvinainen* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Kliinisissä tutkimuksissa rupatadiinin oraaliuoksella hoidettujen potilaiden haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat seuraavat:

Elinjärjestelmäluokan nimi	Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Lumelääke
<u>Esiintymistiheys</u> <i>Suositteltu termi</i>	(n = 147)	(n = 159)	(n = 249)

Elinjärjestelmäluokan nimi		Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Lumelääke
<u>Esiintymistiheys</u>	<i>Suosittelun termi</i>	(n = 147)	(n = 159)	(n = 249)
	Infektiot			
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Influenssa</i>	0	1(0,63 %)	0
	<i>Nenänielutulehdus</i>	1 (0,68 %)	0	0
	<i>Ylähengitystieinfektio</i>	1 (0,68 %)	0	0
	Veri ja imukudos			
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Eosinofilia</i>	0	1(0,63 %)	0
	<i>Neutropenia</i>	0	1(0,63 %)	0
	Hermosto			
<u>Yleiset</u>	<i>Päänsärky</i>	2 (1,36 %)	4 (2,52 %)	4 (1,61 %)
	<i>Uneliaisuus</i>	0	2 (1,26 %)	0
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Huimaus</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	Ruoansulatuselimistö			
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Pahoinvointi</i>	0	1 (0,63 %)	2 (0,80 %)
	Iho ja ihonalainen kudos			
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Ekseema</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	<i>Yöhikoilu</i>	0	1 (0,63 %)	0
	Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<u>Melko harvinaiset</u>	<i>Uupumus</i>	0	1 (0,63 %)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu aikuisilla tai lapsilla. Kliinisessä turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui aikuisia, päivittäinen rupatadiiniannos 100 mg 6 päivänä oli hyvin siedetty. Yleisin

haittavaikutus oli uneliaisuus. Jos otetaan vahingossa erittäin suuria annoksia, on annettava oireenmukaista hoitoa sekä tarvittavia tukitoimia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut systeemisesti käytettävät antihistamiinit, ATC-koodi: R06A X28.

Rupatadiini on toisen sukupolven antihistamiini, pitkävaikutteinen histamiiniantagonisti, jolla on selektiivistä perifeerisen H_1 -reseptorin antagonistivaikutusta. Joidenkin metaboliittien (desloratadiini ja sen hydroksyloidut metaboliitit) antihistamiiniaktiiviteetti säilyy ja voi osittain vaikuttaa lääkkeen yleiseen tehoon.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria rupatadiinipitoisuuksia, on osoitettu immunologisilla ja ei-immunologisilla ärsykkeillä indusoidun syöttösolujen degranulaation sekä sytokiinien, erityisesti $TNF\alpha$:n, ihmisen syöttösoluista ja monosyyteistä vapautumisen inhiboitumista. Havaittujen kokeellisten tietojen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

Rupatadiinin oraaliuoksen farmakokineettinen profiili oli samanlainen 6–11-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla (>12-vuotiailla): myös farmakodynaaminen vaikutus havaittiin (rakkula-alueen esto, antihistamiinivaikutus) neljän viikon hoidon jälkeen. Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu vahvistustutkimus, johon osallistuneilla 6–11-vuotiailla lapsilla oli jatkuva allerginen nuha, osoitti, että rupatadiinin oraaliuoksella on parempi profiili nenäoireiden vähentämisessä (vetinen vuoto ja nenän, suun, kurkun ja/tai korvien kutina) kuin lumelääkkeellä, kun jatkuvaa allergista nuhaa sairastaneita lapsia hoidettiin 4 ja 6 viikkoa. Lisäksi merkitsevä elämänlaadun parannus havaittiin kautta tutkimuksen verrattuna lumelääkkeeseen.

Kroonista spontaania nokkosihottumaa tutkittiin kliinisenä mallina tarkoituksena arvioida anti- H_1 -yhdisteiden tehokkuutta kaikissa nokkosihottumatiloissa, koska taustapatofysiologia on samantapainen huolimatta etiologiasta ja koska näitä kroonisia potilaita voidaan helpommin rekrytoida kliiniseen tutkimukseen. Nokkosihottuma on syöttösoluperäinen sairaus ja histamiini ja muut välittäjäaineet (PAF ja sytokiinit) ovat pääasiallisia välittäjiä kaikkien nokkosihottumaleesioiden kehitymisessä. Koska rupatadiini kykenee estämään histamiinin ja muiden tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista, sen oletetaan olevan tehokas oireiden lievityksessä kroonisen spontaanin nokkosihottuman lisäksi myös muissa nokkosihottumatiloissa, kuten kliinisissä ohjeissa suositellaan.

Rupatadiinioraaliuoksen tehokkuus 2–11-vuotiaiden lasten kroonisessa spontaanissa nokkosihottumassa on osoitettu satunnaistetussa, aktiivi- ja lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin yhteensä 206 lasta. Lapsista 113 oli iältään 2–5-vuotiaita ja 93 6–11-vuotiaita. Lapsia hoidettiin rupatadiinilla ($n = 66$), lumelääkkeellä ($n = 69$) tai desloratadiinilla ($n = 71$). Annettu rupatadiiniannos oli 2,5 mg enintään 25 kg painavilla lapsilla ja 5 mg yli 25 kg painavilla lapsilla. Annettu desloratadiiniannos oli 1,25 mg alle 25 kg painavilla lapsilla ja 2,5 mg yli 25 kg painavilla lapsilla. Tilastollisesti merkitsevä parannus lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin keskimääräisenä muutoksena viikoittaisissa nokkosihottuma-aktiiviteetin pisteissä (UAS7; koostuu rakkuloista ja kutinasta), joka oli pääasiallinen päätetapahtuma ja arvioitiin 6 viikon hoidon jälkeen (rupatadiini $-11,77$ vs. lumelääke $-5,55$; $p < 0,001$). Keskimääräinen prosenttimääräinen vähenemä viikoittaisessa rakkuloiden määrässä tutkimuksen päättymishetkellä verrattuna lähtötilanteeseen oli 56,7 % rupatadiinilla, 49,4 % desloratadiinilla ja 22,7 % lumelääkkeellä. Molemmilla aktiivisilla hoidoilla (rupatadiini ja desloratadiini) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä parannus

lumelääkkeeseen verrattuna rakkuloiden ja kutinan vähenemisessä, kun taas aktiivisten hoitojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Yli 50 %:n vasteen viikoittaisissa nokkosihottuman aktiivisuuspisteissä (UAS7-asteikko, nokkosihottuma ja kutina) saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 61 % rupatadiinilla hoidetuilla lapsilla verrattuna 36 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista lapsista ja 54 %:iin desloratadiinilla hoidetuista lapsista.

Kliinisissä tutkimuksissa vapaaehtoisilla (n = 393) ja potilailla (n = 2 650), joilla oli allerginen nuha ja krooninen idiopaattinen urtikaria, ei ilmennyt merkittäviä vaikutuksia elektrokardiogrammissa, kun rupatadiinitabletteja annettiin annoksilla 2–100 mg.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pafinur-oraaliliuoksen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien allergisen nuhan ja kroonisen nokkosihottuman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pediatriiset potilaat

2–5- ja 6–11-vuotiaiden lasten alaryhmässä rupatadiini imeytyi nopeasti ja keskimääräinen C_{max} oli 1,9 ja 2,5 ng/ml toistuvan suun kautta annon jälkeen. Altistuksen osalta keskimääräinen käyrän alapuolinen kokonaisalue (AUC) oli 10,4 ng·h/ml 2–5-vuotiailla lapsilla ja 10,7 ng·h/ml 6–11-vuotiailla lapsilla. Kaikki nämä arvot ovat samantapaisia kuin aikuisista ja nuorista saadut.

Rupatadiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika 2–5-vuotiailla lapsilla oli 15,9 h ja 6–11-vuotiailla lapsilla 12,3 h, mitkä ovat pidempiä kuin tablettien osalta raportoidut aikuisten ja nuorten arvot.

Ruoan nauttimisen vaikutus

Rupatadiinin oraaliliuosta koskevia ruokayhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu. Ruoan vaikutusta tutkittiin antamalla 10 mg:n rupatadiinitabletteja aikuisille ja nuorille. Ruoan nauttiminen suurensi rupatadiinin systeemistä altistusta (AUC) noin 23 %. Plasman enimmäispitoisuuteen (C_{max}) ruoan nauttiminen ei vaikuttanut. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä.

Metabolia ja eliminaatio

Aikuisille tehdyssä erittymistutkimuksessa 34,6 % annetusta rupatadiinista löytyi virtsasta ja 60,9 % ulosteista seuraavien 7 päivän aikana. Suun kautta annettaessa rupatadiini metaboloituu huomattavasti ennen systeemistä metaboliaa. Muuttumattoman vaikuttavan aineen määrä virtsassa ja ulosteessa oli merkityksetön. Tämä tarkoittaa, että rupatadiini metaboloituu lähes kokonaan. Aktiivinen metaboliitti desloratadiini muodosti karkeasti ottaen 27 % systeemisestä kokonaisaltistuksesta vaikuttaville aineille ja muut hydroksyloidut johdannaiset 48 %.. Ihmisen maksan mikrosomien *in vitro* -metaboliatutkimukset viittaavat siihen, että rupatadiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n (CYP 3A4) vaikutuksesta.

In vitro -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että rupatadiinilla on estävä vaikutus CYP1A2:een, CYP2B6:een, CYP2C8:aan, CYP2C19:ään, UGT1A1:een ja UGT2B7:ään. Rupatadiinin ei odoteta estävän systeemissä maksakierrossa ja suolistossa kuljettajaproteiineja OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini). Lisäksi havaittiin lievää suoliston P-gp:n (P-glykoproteiini) estävää vaikutusta.

CYP-entsyymien induktiota koskevassa *in vitro* -tutkimuksessa katsotaan, että riski rupatadiinin aiheuttamasta maksan CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien *in vivo* -induktiosta on epätodennäköinen. *In vivo* -tutkimuksen perusteella rupatadiini estää lievästi CYP3A4-entsyymien toimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yli 100 kertaa aikuisille suositeltua kliinistä rupatadiiniannosta (10 mg) suurempi annos ei pidentänyt QTc-aikaa tai QRS-väliä eikä aiheuttanut rytmihäiriöitä eri eläinlajeilla, kuten rotilla, marsuilla tai koirilla. Rupatadiini ja eräs sen pääasiallisista aktiivisista metaboliiteista ihmisissä, 3-hydroksidesloratadiini, eivät vaikuttaneet sydämen aktiopotentiaaliin koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä pitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 2000 kertaa suuremmat kuin 10 mg:n annoksen antamisen jälkeen saavutettu ihmisten C_{max} . Tutkimuksessa, jossa arvioitiin vaikutusta ihmisen kloonattuun HERG-kanavaan, rupatadiini inhiboi kyseisen kanavan pitoisuudella, joka oli 1685-kertainen verrattuna C_{max} -arvoon, joka saatiin 10 mg:n rupatadiiniannoksen antamisen jälkeen. Rotille tehdyssä kudoksiin jakautumisen tutkimuksissa, joissa käytettiin radioleimattua rupatadiinia, osoitettiin, ettei rupatadiini kerääntynyt sydänekudokseen.

Rotilla urosten ja naarasten hedelmällisyys heikkeni huomattavasti annoksella 120 mg/kg/vrk, mikä tuotti 268-kertaisen C_{max} -arvon verrattuna ihmisiin, jotka saivat hoitoannosta (10 mg/vrk). Sikiötoksisuutta (kasvun viivästymistä, epätäydellistä luutumista, lieviä luustolöydöksiä) havaittiin rotilla vain emotoksisilla annostasoilla (25 ja 120 mg/kg/vrk). Kaniineilla kehitystoksisuudesta ei havaittu merkkejä enintään 100 mg/kg annoksilla. Kehityksenaikaiseksi ei haittavaikutusta -tasoksi määritettiin 5 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla, mikä tuotti 45 ja 116 kertaa korkeamman C_{max} -arvon kuin hoitoannoksen (10 mg/vrk) saaneilla ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)

Vedetön sitruunahappo

Vedetön dinatriumfosfaatti

Sakkariinatrium

Sakkaroosi

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)

Kinoliinikeitain (E104)

Banaaniaromi (sekoitus makuaineita, makuvalmisteita ja luonnollisia makuaineita sekä propyleeniglykolia)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Kesto aika ensimmäisen avauskerran jälkeen on sama kuin laatikkoon ja pullon merkitty viimeinen käyttöpäivä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä mitään erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

120 ml:n keltainen polyeteenitereftalaattipullo (PET), jossa on matalatiheyksisestä polyeteenistä (LDPE) valmistettu tulppa ja keltainen korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu turvasuljin. Pullo on pakattu pahvilaatikkoon, joka sisältää myös 5 ml:n oraaliruiskun (polypropeenia, polyeteeniä), jossa on asteikko 0,25 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisiä vaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

J. Uriach y Compañia, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Espanja)
Puhelin: +34 93 864 96 92
Faksi: +34 93 864 66 06

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31442

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04 helmikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.11.2020