RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pafinur 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
10 mg di rupatadina (come fumarato)
Eccipienti con effetto noto: 57,57 mg di lattosio, come lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.
Compresse rotonde, di colore salmone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età)
La dose raccomandata è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno, a stomaco pieno o vuoto.

Anziani
La rupatadina deve essere impiegata con cautela negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici
L'uso delle compresse di rupatadina da 10 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.
Nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni è raccomandata la somministrazione di rupatadina 1m/ml soluzione orale.

Pazienti con insufficienza renale o epatica
Non esiste esperienza clinica nei pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta, attualmente non è consigliata la somministrazione di rupatadina da 10 mg ai suddetti pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è raccomandata la somministrazione di rupatadina con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di rupatadina con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata e la rupatadina deve essere somministrata con cautela con gli inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Può essere richiesto un aggiustamento della dose di substrati sensibili del CYP3A4 (ad es. simvastatina, lovastatina) e substrati del CYP3A4 con un indice terapeutico stretto (ad es. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) in quanto la rupatadina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).

La sicurezza cardiaca della rupatadina è stata valutata in uno studio approfondito QT/QTc.
La rupatadina fino a dieci volte la dose terapeutica non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non ha sollevato alcun problema sulla sicurezza cardiaca.
Tuttavia, la rupatadina deve essere usata con cautela in pazienti con riconosciuto prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti con un'ipopotassiemia non corretta, in pazienti con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta.

Le compresse di rupatadina da 10 mg devono essere impiegate con cautela negli anziani (pazienti di 65 anni di età o più anziani). Sebbene durante i test clinici non siano state osservate differenze globali a livello di efficacia o di sicurezza del farmaco, non è possibile escludere una maggiore sensibilità di alcuni soggetti di età avanzata dato il ridotto numero di pazienti anziani studiati (vedere paragrafo 5.2).

Per l'impiego nei bambini al di sotto dei 12 anni di età e nei pazienti con funzionalità renale od epatica ridotta, vedere paragrafo 4.2.

A causa della presenza di lattosio monoidrato nelle compresse a base di rupatadina da 10 mg, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati esclusivamente negli adulti e negli adolescenti (di età superiore a 12 anni) con compresse di rupatadina da 10 mg.

Effetti di altri farmaci sulla rupatadina
La co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, nefazodone) deve essere evitata e la co-medicazione con inibitori moderati del CYP3A4 (eritromicina, fluconazolo, diltiazem) deve essere usata con cautela.

La somministrazione concomitante di rupatadina 20 mg e ketoconazolo o eritromicina aumenta l'esposizione sistemica alla rupatadina rispettivamente di 10 volte e di 2-3 volte. Tali alterazioni non sono state associate a un effetto sull'intervallo QT o a un aumento delle reazioni avverse rispetto a quando i farmaci sono stati somministrati separatamente.

Interazione con il succo di pompelmo: la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina. Perciò non si deve assumere contemporaneamente la rupatadina con succo di pompelmo.

Effetti della rupatadina su altri farmaci
Si deve usare cautela quando la rupatadina viene somministrata insieme ad altri farmaci metabolizzati con strette finestre terapeutiche, in quanto le conoscenze dell'effetto della rupatadina su altri farmaci sono limitate.

Interazione con l'alcool: dopo la somministrazione di alcool, una dose di 10 mg di rupatadina ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente diversi da quelli provocati dall'assunzione di alcool da solo. Una dose di 20 mg aumenta le alterazioni causate dall'assunzione di alcool.

Interazione con sostanze ad azione depressiva sul SNC: come per altri antistaminici, non sono da escludere interazioni con sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale.

Interazione con statine: aumenti asintomatici del CPK non sono stati riportati comunemente negli studi clinici condotti con la rupatadina. Il rischio di interazioni con le statine, alcune delle quali sono anche metabolizzate dal citocromo P450 (CYP3A4), non è noto. Per questo motivo, la rupatadina deve essere usata con cautela quando viene somministrata contemporaneamente con le statine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Ci sono dati limitati sull'uso di rupatadina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).
A titolo precauzionale, è preferibile evitare l'uso della rupatadina durante la gravidanza.

Allattamento
La rupatadina è escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina venga escreta nel latte materno. Tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con rupatadina nella donna, è necessario decidere se sospendere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia a base di rupatadina.

Fertilità
Non ci sono dati clinici sulla fertilità. Gli studi sugli animali hanno mostrato una significativa riduzione della fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli osservati nell'uomo alla massima dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La rupatadina da 10 mg non ha mostrato di alterare la capacità di guidare o di usare macchinari. Ciononostante, si dovrà prestare attenzione prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari finché non si stabilirà la reazione soggettiva del paziente alla rupatadina.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, le compresse di Rupatadina 10 mg compresse sono state somministrate a oltre 2025 pazienti adulti e adolescenti, 120 dei quali hanno ricevuto la rupatadina per almeno 1 anno.

I più comuni effetti indesiderati in studi clinici controllati erano sonnolenza (9,5%), mal di testa (6,9%) e affaticamento (3,2%).
La maggior parte degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici erano di lieve e moderata entità e non hanno solitamente comportato l'interruzione del trattamento.

Le frequenze delle reazioni avverse sono attribuite come di seguito indicato:

- Comune (≥1/100 a <1/10)
- Non comune (≥1/1000 a <1/100)
- Raro (≥1/10.000 a <1/1000)

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con le compresse di rupatadina da 10 mg durante le sperimentazioni cliniche e da segnalazioni spontanee erano le seguenti:

- Infezioni e infestazioni
  - *Non comune:* Faringiti, Riniti
- Disordini del sistema immunitario
  - *Raro:* reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche, angioedema e orticaria)*
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
  - *Non comune:* Aumento dell'appetito
- Patologie del sistema nervoso:
  - *Comune:* Sonnolenza, Cefalea, Vertigini
  - *Non comune:* Disturbo dell'attenzione
- Patologie cardiache
  - *Raro:* tachicardia e palpitazioni*
- Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche
  - *Non comune:* Epistassi, Secchezza nasale, Tosse, Secchezza della gola, Dolore orofaringeo
- Patologie gastrointestinali
  - *Comune:* Bocca secca
  - *Non Comune:* Nausea, Dolore addominale superiore, Diarrea, Dispepsia, Vomito, Dolore Addominale, Costipazione
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
  - *Non Comune:* Eruzione cutanea
- Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa
  - *Non Comune:* Dorsalgia, Artralgia, Mialgia

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
  - *Comune:* Affaticamento, Astenia
  - *Non comune:* Sete, Sensazione di malessere, Piressia, Irritabilità
- Esami diagnostici
  - *Non comune:* Aumento dei valori del sangue di creatinfosfochinasi, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, Anomalie dei valori della funzionalità epatica, Aumento di peso.

*tachicardia, palpitazioni e reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche, angioedema e orticaria) sono state segnalate nell'esperienza post-marketing con rupatadina 10 mg compresse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. In uno studio di sicurezza clinica, la rupatadina ad una dose giornaliera di 100 mg per una durata di 6 giorni è stata ben tollerata. La reazione avversa più comune è stata la sonnolenza. Se dovesse verificarsi un'ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere istituito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06A X28.

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, antagonista dell'istamina ad azione prolungata, con un'attività antagonista periferica selettiva del recettore H_1. Alcuni dei metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono contribuire parzialmente all'efficacia complessiva del farmaco.

Gli studi *in vitro* effettuati con la rupatadina ad alte concentrazioni hanno mostrato un'inibizione della degranulazione dei mastociti indotta da stimoli immunologici e non immunologici e l'inibizione del rilascio delle citochine, in particolare del TNF_α nei mastociti e monociti umani. L'importanza clinica di tali osservazioni è tuttora da confermare.

Gli studi clinici su volontari (n=375) e pazienti (n= 2650) affetti da rinite allergica e orticaria cronica idiopatica non hanno mostrato alcun effetto significativo sull'elettrocardiogramma quando la rupatadina è stata somministrata a dosi comprese fra 2 e 100 mg.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per le forme di orticaria,

siccome il profilo fisiopatologico fondamentale è simile, nonostante l'etiologia, e perché pazienti cronici possono essere eventualmente reclutati più facilmente. Siccome la liberazione di istamina è un fattore causale in tutte le forme di orticaria, ci si aspetta che la rupatadina sia efficace nel dare sollievo ai sintomi in altre forme di orticaria, oltre che all'orticaria cronica idiopatica, come messo al corrente nelle direttive cliniche.

Nel corso di uno studio clinico controllato verso placebo in pazienti con Orticaria Cronica Idiopatica, la rupatadina è risultata efficace nel ridurre il punteggio medio del prurito rispetto al valore basale nel corso del periodo di trattamento di 4 settimane (cambiamenti rispetto al valore basale: rupatadina 57,5%, placebo 44,9%) e nel ridurre il numero medio di pomfi (54,3% verso 39,7%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La rupatadina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale, con un t_{max} di circa 0,75 ore dopo l'assunzione. La C_{max} media è stata di 2,6 ng/ml dopo somministrazione di una singola dose orale di 10 mg e di 4,6 ng/ml dopo una singola dose orale di 20 mg. La farmacocinetica della rupatadina è risultata lineare nell'intervallo di dosi tra 10 e 20 mg dopo la somministrazione di dosi singole e ripetute. Dopo una dose di 10 mg una volta al giorno per 7 giorni, la C_{max} media è stata di 3,8 ng/ml. La concentrazione plasmatica è diminuita in maniera bi-esponenziale con un'emivita media di eliminazione di 5,9 ore. La percentuale di legame della rupatadina con le proteine plasmatiche è stata del 98,5-99%.
Dato che la rupatadina non è mai stata somministrata nell'uomo per via endovenosa, non sono disponibili dati sulla sua biodisponibilità assoluta.

Effetti dell'assunzione di cibo

L'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione sistemica (AUC) alla rupatadina del 23% circa. L'esposizione ad uno dei suoi metaboliti attivi e al metabolita inattivo principale è stata praticamente la stessa (riduzione rispettivamente del 5% e del 3% circa). Il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) della rupatadina ha subito un ritardo di 1 ora. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) non è stata influenzata dall'assunzione di cibo. Tali differenze non hanno significatività clinica.

Metabolismo ed eliminazione

In uno studio sull'escrezione nell'uomo (40 mg di ^{14}C-rupatadina), il 34,6% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e il 60,9% nelle feci prelevate in 7 giorni. La rupatadina è sottoposta a un metabolismo pre-sistemico notevole quando è somministrata per via orale. La quantità di principio attivo immodificato trovata nell'urina e nelle feci è stata irrilevante. Ciò significa che la rupatadina è metabolizzata quasi completamente. Approssimativamente, i metaboliti attivi desloratadina e altri derivati idrossilati hanno rappresentato rispettivamente il 27% e 48% dell'esposizione sistemica totale dei principi attivi. Studi *in vitro* sul metabolismo nei microsomi epatici umani indicano che la rupatadina è metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP 3A4).

Gruppi specifici di pazienti

In uno studio effettuato in volontari sani per il confronto dei risultati nei giovani adulti e nei pazienti anziani, i valori dell'AUC e della C_{max} per la rupatadina sono stati più elevati negli

anziani che nei giovani adulti. Presumibilmente, ciò è dovuto ad una diminuzione del metabolismo epatico di primo passaggio negli anziani. Tali differenze non sono state osservate nei metaboliti analizzati. L'emivita media di eliminazione della rupatadina nei volontari anziani e giovani era rispettivamente di 8,7 ore e di 5,9 ore. Dato che tali risultati per la rupatadina e per i suoi metaboliti non sono stati clinicamente significativi, si è arrivati alla conclusione che non è necessario effettuare alcuna correzione per l'impiego di una dose di 10 mg negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici non hanno rilevato alcun particolare rischio per gli uomini, basandosi su studi convenzionali di farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico.

Una dose più di 100 volte superiore alla dose clinicamente consigliata (10 mg) di rupatadina non ha allungato l'intervallo QTc o QRS né ha provocato aritmia in varie specie animali come i ratti, le cavie e i cani. La rupatadina e uno dei suoi principali metaboliti attivi nei soggetti umani, la 3-idrossidesloratadina, non hanno influenzato il potenziale dell'azione cardiaco nelle fibre di Purkinje di cane isolate a concentrazioni almeno 2000 volte superiori alla C_{max} raggiunta dopo la somministrazione di una dose di 10 mg nei soggetti umani. In uno studio che ha valutato l'effetto sul canale HERG umano clonato, la rupatadina ha inibito il canale a una concentrazione 1685 volte superiore alla C_{max} ottenuta dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina. La desloratadina, il metabolita con l'attività maggiore, non ha avuto effetto a una concentrazione 10 micromolare. Studi sulla distribuzione tessutale nei ratti effettuati con rupatadina radiomarcata hanno dimostrato che la rupatadina non si accumula nel tessuto cardiaco.

Studi di fertilità nei ratti hanno dimostrato una riduzione significativa della fertilità maschile e femminile alla dose di 120 mg/kg/die, determinando una C_{max} di rupatadina 268 volte superiore rispetto a quella ottenuta dopo somministrazione della dose terapeutica nei soggetti umani (10 mg/die). Tossicità fetale (ritardo nello sviluppo, incompleta ossificazione, alterazioni scheletriche minori) è stata evidenziata nei ratti solo a dosi tossiche nella madre (25 e 120 mg/kg/die).
Nei conigli, non è stata evidenziata alcuna tossicità durante lo sviluppo per dosi fino a 100 mg/kg.
I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi allo sviluppo (NOAEL) sono stati individuati a 5 mg/kg/die nei ratti e a 100 mg/kg/die nei conigli, producendo una C_{max} 45 e 116 volte più alta, rispettivamente, di quella misurata negli uomini a dosi terapeutiche (10 mg/die).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Ossido di ferro rosso (E-172)
Ossido di ferro giallo (E-172)

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC/alluminio.
Confezioni da 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 e 100 compresse. É possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biohorm S.L.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spagna)

Concessionario per la vendita
Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAFINUR 10 mg compresse 15 compresse	AIC n.: 037888017
PAFINUR 10 mg compresse 20 compresse	AIC n.: 037888029
PAFINUR 10 mg compresse 3 compresse	AIC n.: 037888031
PAFINUR 10 mg compresse 7 compresse	AIC n.: 037888043
PAFINUR 10 mg compresse 10 compresse	AIC n.: 037888056
PAFINUR 10 mg compresse 30 compresse	AIC n.: 037888068

PAFINUR 10 mg compresse 50 compresse AIC n.: 037888070
PAFINUR 10 mg compresse 100 compresse AIC n.: 037888082

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione 19 Maggio 2008
Data di rinnovo dell'autorizzazione Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2019

11. REGIME DI FORNITURA

PAFINUR 10 mg compresse 30 compresse, AIC n. 037888068: Medicinali soggetti a prescrizione medica – ricetta ripetibile

12. CLASSE DI RIMBORSABILITA'

PAFINUR 10 mg compresse 30 compresse, AIC n. 037888068: A

13. PREZZO:

PAFINUR 10 mg compresse 30 compresse, AIC n. 037888068: € 9,79

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pafinur 1 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene:
1 mg di rupatadina (come fumarato)

Eccipienti:
Saccarosio 300 mg/ml
Metil paraidrossibenzoato (E218) 1,00 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pafinur 1 mg/ml soluzione orale è indicato per il trattamento sintomatico di:
- Rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni (vedere paragrafo 5.1);
- Orticaria in bambini di età compresa tra 2 e 11 anni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modalità d'uso

Bambini di età compresa tra 2 e 11 anni.
Dosaggio nei bambini che pesano 25 kg o più: 5 ml (5 mg di rupatadina) di soluzione orale una volta al giorno, con o senza cibo.

Dosaggio nei bambini che pesano dai 10 kg a meno di 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg di rupatadina) di soluzione orale una volta al giorno, con o senza cibo.

La somministrazione del prodotto ai bambini al di sotto di 2 anni di età non è raccomandata a causa della mancanza di dati in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Negli adulti e negli adolescenti (al di sopra di 12 anni di età), è più appropriata la somministrazione di rupatadina da 10 mg in compresse.

Pazienti con insufficienza renale o epatica: poiché non esiste alcuna esperienza clinica nei pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta, non si raccomanda attualmente l'uso di rupatadina in questi pazienti.

Istruzioni per l'uso:
- Per aprire il flacone, premere il tappo e ruotarlo in senso antiorario.
- Prendere la siringa, inserirla nel tappo perforato e capovolgere il flacone.
- Riempire la siringa con la dose prescritta.
- Somministrare direttamente dalla siringa dosatrice.
- Lavare la siringa dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla rupatadina o a uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sicurezza della rupatadina in soluzione orale nei bambini al di sotto di 2 anni di età non è stata stabilita.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di rupatadina con potenti inibitori del CYP3A4, mentre deve essere somministrata con cautela con gli inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Può essere necessario l'aggiustamento della dose di substrati sensibili del CYP3A4 (ad es. simvastatina, lovastatina) e substrati del CYP3A4 con un indice terapeutico basso (ad es. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) in quanto la rupatadina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Non è raccomandata la somministrazione di rupatadina con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

La sicurezza cardiaca delle compresse di rupatadina è stata valutata in uno studio Through QT/QTc negli adulti.
La rupatadina fino a dieci volte la dose terapeutica non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non rappresenta alcun problema per la sicurezza cardiaca.
Tuttavia, la rupatadina deve essere usata con cautela in pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT, pazienti con ipocalemia non corretta, pazienti con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta.

Aumenti della creatina fosfochinasi nel sangue, alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi, nonché anomalie dei test della funzionalità epatica sono reazioni avverse non comuni segnalate con le compresse di rupatadina da 10 mg negli adulti.

Questo medicinale contiene saccarosio, quindi può danneggiare i denti. I pazienti con rari

problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltosio non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene metil paraidrossibenzoato, può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non è stato effettuato alcuno studio di interazione con la soluzione orale di rupatadina nei bambini.

Gli studi di interazione sono stati effettuati esclusivamente negli adulti e negli adolescenti (al di sopra di 12 anni di età) con rupatadina da 10 mg in compresse.

Effetti di altri farmaci sulla rupatadina

La co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, chetoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, nefazodone) deve essere evitata e la co-medicazione con inibitori moderati del CYP3A4 (eritromicina, fluconazolo, diltiazem) deve essere usata con cautela.

La somministrazione concomitante di rupatadina 20 mg e chetoconazolo o eritromicina aumenta l'esposizione sistemica alla rupatadina rispettivamente di 10 volte e di 2-3 volte rispettivamente. Queste modifiche non sono state associate ad un effetto sull'intervallo QT o a un aumento delle reazioni avverse rispetto ai farmaci se somministrati separatamente.

Interazione con il pompelmo: la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina 10 mg in compresse. Questo avviene perché il succo di pompelmo ha uno o più composti che inibiscono il CYP3A4 e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati attraverso questo CYP3A4, come la rupatadina. Inoltre, è stato suggerito che il succo di pompelmo può influire sui sistemi di trasporto del farmaco a livello intestinale come la glicoproteina-P. Il succo di pompelmo non deve essere preso simultaneamente.

Effetti della rupatadina su altri farmaci

Fare attenzione quando la rupatadina viene somministrata insieme ad altri farmaci metabolizzati con strette finestre terapeutiche in quanto le conoscenze dell'effetto della rupatadina su altri farmaci sono limitate.

Interazione con l'alcool: Dopo la somministrazione di alcool, una dose di 10 mg di rupatadina in compresse ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente diversi da quelli indotti dall'assunzione del solo alcool. Una dose di 20 mg ha aumentato le interazioni causate dall'assunzione di alcool.

Interazione con sostanze ad azione depressiva sul SNC: come per altri antistaminici, non sono da escludere interazioni con sostanze ad azione depressiva sul SNC.

Interazione con le statine: aumenti del CPK asintomatici non sono stati riportati comunemente

segnalati nelle sperimentazioni cliniche sulla rupatadina. Il rischio di interazioni con le statine, alcune delle quali vengono metabolizzate anche dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non è noto. Per questi motivi, la rupatadina deve essere usata con cautela quando viene somministrata insieme alle statine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati su un numero (2) limitato di gravidanze esposte non indicano alcun evento avverso della rupatadina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A titolo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di rupatadina durante la gravidanza.

Allattamento al seno

La rupatadina viene escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina viene escreta nel latte materno. E' necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dalla terapia a base di rupatadina tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Gli studi sugli animali hanno mostrato una significativa riduzione della fertilità a livelli di esposizione superiori rispetto a quelli osservati nell'uomo alla dose terapeutica massima (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

In uno studio clinico effettuato la rupatadina da 10 mg non ha influito sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Nonostante ciò, occorre fare attenzione prima di mettersi alla guida e di usare macchinari finché non sarà stabilita la reazione soggettiva del paziente alla rupatadina.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici con la soluzione orale di rupatadina nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni hanno incluso 626 pazienti. Di questi, 147 pazienti sono stati trattati con rupatadina da 2,5 mg, 159 pazienti sono stati trattati con rupatadina da 5 mg, 249 hanno ricevuto il placebo e 71 hanno ricevuto desloratadina.

Le frequenze delle reazioni avverse sono riassunte secondo il seguente schema:

- Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10)
- Non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100)

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con la soluzione orale di rupatadina durante le sperimentazioni cliniche sono state le seguenti:

Classificazione per sistemi e organi		Rupatadina 2,5 mg (n=147)	Rupatadina 5 mg (n=159)	**Placebo (n=249)**
	Infezioni e infestazioni			
Non comune	*Influenza*	0	1(0,63%)	0
	Rinofaringite	1(0,68%)	0	0
	Infezioni delle vie respiratorie superiori	1(0,68%)	0	0
	Patologie del sistema emolinfopoietico			
	Eosinofilia	0	1(0,63%)	0
	Neutropenia	0	1(0,63%)	0
	Patologie del sistema nervoso			
Comune	*Cefalea*	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Sonnolenza	0	2 (1,26%)	0
Non comune	*Vertigine*	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Patologie gastrointestinali			
Non comune	*Nausea*	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
	Eczema	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Sudorazioni notturne	0	1 (0,63%)	0
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Non comune	*Affaticamento*	0	1(0.63%)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli adulti e nei bambini. In uno studio clinico sulla sicurezza negli adulti la rupatadina a una dose giornaliera di 100 mg per una durata di 6 giorni è stata ben tollerata. La reazione avversa più comune è stata la sonnolenza. Qualora si verifichi un'ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere stabilito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06A X28.

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, antagonista dell'istamina ad azione prolungata, con un'attività di antagonista del recettore H_1 periferica selettiva. Alcuni dei

metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono parzialmente contribuire all'efficacia complessiva del farmaco.

Gli studi *in vitro* effettuati con la rupatadina ad alte concentrazioni hanno mostrato un'inibizione della degranulazione dei mastociti indotta da stimoli immunologici e non immunologici e l'inibizione del rilascio delle citochine, in particolare del TNF_{α} nei mastociti e monociti umani. La rilevanza clinica dei dati sperimentali osservati è tuttora da confermare.

La soluzione orale di rupatadina aveva un profilo farmacocinetico nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni simile rispetto a quello degli adulti (> 12 anni): un effetto farmacodinamico è inoltre stato osservato (soppressione dell'area dei pomfi, effetto antistaminico) dopo 4 settimane di trattamento. Uno studio confirmatorio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo nei bambini con rinite allergica persistente di età compresa tra 6 e 11 anni, ha mostrato che la soluzione orale di rupatadina ha avuto un profilo migliore nella riduzione dei sintomi nasali (rinorrea e prurito al naso, alla bocca, alla gola e/o alle orecchie) rispetto al placebo nei bambini con rinite allergica persistente dopo 4 e 6 settimane di trattamento. E' inoltre, stato osservato un significativo aumento della qualità della vita per l'intera durata dello studio rispetto al placebo.

L'orticaria spontanea cronica è stata studiata come modello clinico per valutare l'efficacia di composti antiH_1 per tutte le condizioni di orticaria, in quanto la fisiopatologia di base è simile, indipendentemente dalla eziologia, e fondamentalmente questi pazienti cronici possono essere più facilmente arruolati in uno studio clinico. L'orticaria è una malattia mediata dai mastociti e istamina e altri mediatori (PAF e citochine) sono i principali mediatori per sviluppare tutte le lesioni dell'orticaria. Poiché la rupatadina ha la capacità di bloccare il rilascio di istamina e di altri mediatori infiammatori, è considerato un trattamento efficace nel fornire sollievo sintomatico per altre forme di orticaria, in aggiunta all'orticaria cronica spontanea, come raccomandato dalle linee guida cliniche.

L'efficacia della rupatadina soluzione orale nell'orticaria cronica spontanea nei bambini di età compresa tra i 2-11 anni è stata dimostrata in uno studio multicentrico, randomizzato, attivo e controllato con placebo. Complessivamente, sono stati inclusi 206 bambini. 113 di loro erano tra i 2-5 anni e 93 di loro erano tra i 6-11 anni. I bambini sono stati trattati con rupatadina (n =66), placebo (n = 69) o desloratadina (n = 71). La dose di rupatadina somministrata è stata di 2,5 mg in bambini di peso fino a 25 kg e 5 mg nei bambini di peso oltre i 25 kg. La dose di desloratadina somministrata è stata di 1,25 mg nei bambini di peso fino a 25 kg e 2,5 mg nei bambini di peso oltre i 25 kg. Un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo è stato dimostrato nella variazione media del punteggio di attività dell'orticaria settimanale (UAS7, comprendente orticaria e prurito), l'esito principale, valutato dopo 6 settimane di trattamento (rupatadina -11,77 vs placebo -5,55, $p < 0.001$). La riduzione percentuale media del numero settimanale di orticaria all'esito dello studio rispetto al basale era 56,7% con rupatadina, il 49,4% con la desloratadina e 22,7% con placebo. La riduzione percentuale media del prurito all'esito dello studio rispetto al basale è stata del 56,8% con rupatadina, il 46,7% con desloratadina e 33,4% con placebo. Entrambi i trattamenti attivi (rupatadina e desloratadina) hanno raggiunto miglioramenti statisticamente significativi maggiori rispetto al placebo nella riduzione dell'orticaria e del prurito, mentre non vi erano differenze statisticamente significative tra i trattamenti attivi per quanto riguarda questi risultati. La percentuale di pazienti con risposta al trattamento era di oltre il 50% nel punteggio di attività dell'orticaria settimanale (scala UAS7,

orticaria e prurito) è stata osservata nel 61% dei bambini trattati con rupatadina rispetto al 36% dei bambini trattati con placebo e il 54% dei bambini trattati con desloratadina.

Le sperimentazioni cliniche su volontari (n=375) e pazienti (n= 2650) affetti da rinite allergica ed orticaria cronica idiopatica non hanno mostrato alcun effetto significativo sull'elettrocardiogramma quando le compresse di rupatadina sono state somministrate a dosi comprese fra 2 mg e 100 mg.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pafinur in soluzione orale in tutte le sottocategorie della popolazione pediatrica nella rinite allergica e l'orticaria cronica (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione pediatrica

Nel sottogruppo di bambini di 2-5 e 6-11 anni, la rupatadina è stata rapidamente assorbita e la C_{max} media era di 1,9 e 2,5 ng/ml dopo dose ripetuta per via orale rispettivamente. In termini di esposizione, il valore dell'area totale media sotto la curva (AUC) era 10,4 ng . h/ml nei bambini di 2-5 anni e 10,7 ng . h /ml nei bambini di 6-11 anni. Tutti questi valori sono simili a quelli ottenuti negli adulti e adolescenti.

L'emivita media di eliminazione della rupatadina nei bambini di 2-5 anni è del 15,9 h e nei bambini di 6-11 anni è stato di 12,3 che sono più lunghe di quelle riportate con le compresse in adulti e adolescenti.

Effetto dell'assunzione di cibo

Non è stato effettuato alcuno studio di interazione con il cibo con la soluzione orale di rupatadina. L'influenza del cibo è stata effettuata negli adulti e negli adolescenti con la rupatadina da 10 mg in compresse. L'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione sistemica (AUC) alla rupatadina di circa il 23%. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) non è stata influenzata dall'assunzione di cibo. Tali differenze non hanno alcuna significanza clinica.

Metabolismo ed eliminazione

In uno studio sull'escrezione negli adulti, il 34,6% della rupatadina somministrata è stata recuperata nell'urina e il 60,9% nelle feci raccolte nell'arco di 7 giorni. La rupatadina è soggetta a un metabolismo pre-sistemico considerevole quando è somministrata per via orale. La quantità di principio attivo inalterato trovato nell'urina e nelle feci è stata irrilevante. Questo significa che la rupatadina è metabolizzata quasi completamente. Approssimativamente, i metaboliti attivi desloratadina e altri derivati idrossilati hanno rappresentato rispettivamente il 27% e 48% dell'esposizione sistemica totale dei principi attivi. Studi *in vitro* sul metabolismo nei microsomi epatici umani indicano che la rupatadina è metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP 3A4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici non rilevano alcun particolare rischio per gli uomini, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno.

Una dose più di 100 volte superiore alla dose clinicamente raccomandata negli adulti (10 mg) di rupatadina non ha prolungato l'intervallo QTc o QRS né ha provocato aritmia in varie specie animali come i ratti, le cavie e i cani. La rupatadina e uno dei suoi principali metaboliti attivi nell'uomo, la 3-idrossidesloratadina, non ha influito sul potenziale di azione cardiaco nelle fibre di Purkinje di cane isolate a concentrazioni almeno 2000 volte superiori alla C_{max} raggiunta dopo la somministrazione di una dose di 10 mg nell'uomo. In uno studio che ha valutato l'effetto sul canale HERG umano clonato, la rupatadina ha inibito il canale a una concentrazione 1685 volte superiore alla C_{max} ottenuta dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina. Studi sulla distribuzione tessutale nei ratti effettuati con rupatadina radiomarcata hanno dimostrato che la rupatadina non si accumula nel tessuto cardiaco.

Nel ratto, si è verificata una riduzione significativa della fertilità maschile e femminile alla dose di 120 mg/kg/die, determinando una C_{max} di rupatadina 268 volte superiore rispetto a quella ottenuta dopo somministrazione della dose terapeutica nell'uomo (10 mg/die). Tossicità fetale (ritardo nello sviluppo, ossificazione incompleta, alterazioni scheletriche minori) è stata evidenziata nei ratti solo a dosi tossiche nella madre (25 e 120 mg/kg/die).
Nei conigli, non è stata evidenziata alcuna tossicità durante lo sviluppo per dosi fino a 100 mg/kg.
I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi allo sviluppo (NOAEL) sono stati individuati a 5 mg/kg/die nei ratti e a 100 mg/kg/die nei conigli, producendo una C_{max} 45 e 116 volte superiore, rispettivamente, rispetto a quella misurata negli uomini a dosi terapeutiche (10 mg/die).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilenglicole
Acido citrico anidro
Disodio fosfato anidro
Saccarina sodica
Saccarosio
Metil paraidrossibenzoato (E218)
Giallo chinolina (E104)
Aroma di banana (Miscela di sostanze aromatizzanti, preparazioni aromatizzanti e sostanze aromatizzanti naturali, e propilenglicole)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.
La validità dopo la prima apertura è la stessa della data di scadenza indicata sulla scatola e sul

flacone.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone da 120 ml in polietilene tereftalato (PET) color ambra con tappo perforato in polietilene a bassa densità (LDPE) con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità (HDPE) colore giallo in una scatola di cartone contenente anche una siringa per uso orale da 5 ml (polipropilene, polietilene) graduata a 0,25 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale e altra manipolazione del prodotto

Nessuna in particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biohorm, S.L.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spagna)
Telefono: +34 93 864 96 92
Fax: +34 93 864 66 06

Concessionario per la vendita
Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037888094 "1 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in PET da 120 ml con siringa graduata e chiusura a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 6 marzo 2014
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2019

11. REGIME DI FORNITURA

PAFINUR 1 mg/ml soluzione orale 1 flacone da 120 ml, AIC n. 037888094: Medicinali soggetti a prescrizione medica – ricetta ripetibile

12. CLASSE DI RIMBORSABILITA'

PAFINUR 1 mg/ml soluzione orale 1 flacone da 120 ml, AIC n. 037888094: A

13. PREZZO:

PAFINUR 1 mg/ml soluzione orale 1 flacone da 120 ml, AIC n. 037888094: € 8,43