RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rupafin 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
10 mg di rupatadina (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti:
Lattosio 57,57 mg 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 1 mg/ml soluzione orale.

Pazienti con insufficienza renale o epatica
Poiché non esiste alcuna esperienza clinica nei pazienti con funzione renale o epatica compromessa, attualmente non è raccomandato l'uso di rupatadina 10 mg compresse in questi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

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 una finestra terapeutica stretta (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 dell'intervallo QT/QTc. La rupatadina a dosi fino a 10 volte superiori 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 ipopotassiemia non corretta, 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 da parte di alcuni soggetti in 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 funzione renale od epatica compromessa, vedere paragrafo 4.2.

A causa della presenza di lattosio monoidrato nelle compresse di rupatadina da 10 mg, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere 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 rupatadina compresse da 10 mg.

Effetti di altri farmaci sulla rupatadina

La co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo,

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, nefazodone) deve essere evitata, e la co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A4 (eritromicina, fluconazolo, diltiazem) deve essere effettuata con cautela.

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

Interazione con il pompelmo: la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina. Il succo di pompelmo non deve essere preso simultaneamente.

Effetti della rupatadina su altri farmaci

Si deve prestare 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'alcol: dopo la somministrazione di alcol, una dose di 10 mg di rupatadina ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente differenti da quelli indotti dall'assunzione di alcol da solo. Una dose di 20 mg ha aumentato la compromissione causata dall'assunzione di alcol.

Interazione con sostanze ad azione depressiva sul SNC: come con 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 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 in concomitanza alle statine.

Interazione con midazolam: dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina in associazione con 7,5 mg di midazolam, è stato osservato un lieve aumento dei livelli di esposizione (Cmax e AUC) di midazolam. Per questo motivo, la rupatadina agisce come un lieve inibitore del CYP3A4.

4.6 Fertilita, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati disponibili sull'uso della rupatadina in donne in gravidanza sono limitati. 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 viene escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina venga escreta nel latte materno. È necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 a quelli osservati nell'uomo alla dose terapeutica massima (vedere paragrafo 5.3).

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

La rupatadina da 10 mg non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nonostante ciò, si deve prestare attenzione prima di mettersi alla guida o di usare macchinari finché non si stabilisce la reazione individuale del paziente alla rupatadina.

4.8 Effetti indesiderati

Rupatadina 10 mg compresse è stata somministrata ad oltre 2043 pazienti adulti e adolescenti nel corso degli studi clinici, 120 dei quali hanno ricevuto rupatadina per almeno 1 anno.

Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici controllati sono state sonnolenza (9,4%), cefalea (6,9%), affaticamento (3,1%), astenia (1,5%), bocca secca (1,2%) e capogiro (1,03%).

La maggior parte delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici, sono state di intensità lieve-moderata e generalmente non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

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

- *Comune (≥ 1/100, < 1/10)*
- *Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)*
- *Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)*

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

Classificazione per sistemi e organi (sistema del corpo)	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**
Infezioni ed infestazioni		Faringiti Riniti
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito
Patologie del Sistema nervoso	Capogiro Cefalea Sonnolenza	Disturbo dell'attenzione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Gola secca Epistassi Secchezza nasale Dolore orofaringeo

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Dolore addominale Dolore addominale superiore Diarrea Dispepsia Nausea Vomito Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Dolore dorsale Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Affaticamento	Malessere Piressia Sete Irritabilità
Esami diagnostici		Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Creatinfosfochinasi ematica aumentata Prova di funzione epatica anormale Peso aumentato

Inoltre, nel periodo post-autorizzazione sono state segnalate tre reazioni avverse con frequenza rara: tachicardia, palpitazioni e reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche, angioedema e orticaria) si sono verificate 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. In uno studio clinico di sicurezza, 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. In caso di ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere stabilito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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.

Le sperimentazioni cliniche su volontari (n = 393) 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 tra 2 mg e 100 mg.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per le condizioni tipo orticaria dato che la fisiopatologia che ne è causa è simile, non tenendo in considerazione l'eziologia, ed anche perché i pazienti cronici possono essere eventualmente reclutati più facilmente. Poiché il rilascio di istamina è la causa in tutte le malattie tipo orticaria, ci si aspetta che rupatadina sia efficace nell'alleviare i sintomi per altre condizioni cliniche tipo orticaria, in aggiunta all'orticaria cronica idiopatica, come suggerito nelle linee guida 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 la somministrazione orale, con un t_{max} di circa 0,75 ore dopo l'assunzione. La C_{max} media è 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 lineare per una dose 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 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 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 aumenta l'esposizione sistemica (AUC) alla rupatadina del 23% circa. L'esposizione ad uno dei suoi metaboliti attivi e al metabolita inattivo principale è praticamente la stessa (riduzione del 5% e del 3% circa, rispettivamente). Il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) della rupatadina ha subito un ritardo di 1 ora. La

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

concentrazione plasmatica massima (C_{max}) non è stata influenzata dall'assunzione di cibo. Tali differenze sono prive di significato clinico.

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 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).

Sulla base di studi *in vitro*, il potenziale inibitorio della rupatadina verso CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 e UGT2B7 è improbabile. Rupatadina non dovrebbe inibire i seguenti trasportatori nella circolazione sistemica OATP1B1, OATP1B3 e BCRP (proteina di resistenza al cancro al seno) epatica e intestinale. Inoltre, è stata rilevata una lieve inibizione della P-gp intestinale (glicoproteina-P).

Da uno studio di induzione *in vitro* del CYP, il rischio di induzione epatica *in vivo* di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte della rupatadina è considerato improbabile. Sulla base di uno studio *in vivo*, la rupatadina agisce come un lieve inibitore del CYP3A4.

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 erano 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 è stata di 8,7 ore e di 5,9 ore, rispettivamente. 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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Una dose più di 100 volte superiore alla dose clinicamente consigliata (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 di 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 di

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10 micromolare. 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 a una dose di 120 mg/kg/die, determinando una C_{max} di rupatadina 268 volte superiore rispetto a quella ottenuta dopo la 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 a dosi fino a 100 mg/kg. I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi (NOAEL) allo sviluppo 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, di quella misurata nell'uomo 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 blister 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. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spagna)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037880010 "10 mg compresse" 3 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880022 "10 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880034 "10 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880046 "10 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880059 "10 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880061 "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880073 "10 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 037880085 "10 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 giugno 2008
Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rupafin 1 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:
Saccarosio 300 mg/ml
Metil paraidrossibenzoato (E218) 1,00 mg/ml
Propilene glicole (E-1520) 200 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.3 Indicazioni terapeutiche

Rupafin 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 i 2 e 11 anni (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- 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.

- Bambini di età inferiore ai 2 anni

La somministrazione del prodotto ai bambini al di sotto di 2 anni di età non è raccomandata a

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa della mancanza di dati in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

- Adulti e adolescenti (al di sopra di 12 anni di età)

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 funzione renale o epatica compromessa, attualmente non è raccomandato l'uso di rupatadina in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

- *Istruzioni per l'uso:* Per aprire il flacone, premere il tappo e ruotare 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.6 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 una finestra terapeutica stretta (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 da 10 mg è stata valutata in uno studio approfondito dell'intervallo QT/QTc negli adulti. La rupatadina a dosi fino a 10 volte superiori 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 ipopotassiemia non corretta, pazienti con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 essere dannoso per i denti. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

Questo medicinale contiene 200 mg di propilene glicole per ogni ml.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.7 Interazione con altri medicinali e altre forme di 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 (di età superiore a 12 anni) con rupatadina compresse 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-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A4 (eritromicina, fluconazolo, diltiazem) deve essere effettuata con cautela.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Interazione con il pompelmo: la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina da 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

Si deve prestare 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'alcol: dopo la somministrazione di alcol, una dose da 10 mg di rupatadina in compresse ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente differenti da quelli indotti dall'assunzione di alcol da solo. Una dose di 20 mg ha aumentato la compromissione causata dall'assunzione di alcol.

Interazione con sostanze ad azione depressiva sul SNC: come con 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 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 in concomitanza alle statine.

Interazione con midazolam: dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina in associazione con 7,5 mg di midazolam, è stato osservato un lieve aumento dei livelli di esposizione (Cmax e AUC) di midazolam. Per questo motivo, la rupatadina agisce come un lieve inibitore del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Dati su un numero (2) limitato di gravidanze esposte non indicano alcun effetto 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
La rupatadina viene escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina venga escreta nel latte materno. É 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

4.8 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

La rupatadina da 10 mg non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in una sperimentazione clinica effettuata. Nonostante ciò, si deve prestare attenzione prima di mettersi alla guida o di usare macchinari finché non si stabilisce la reazione individuale 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 (≥ 1/100, < 1/10)*
- *Non comune (≥ 1/1.000, < 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 Frequenza	*Termine di preferenza*	Rupatadina 2,5 mg (n=147)	Rupatadina 5 mg (n=159)	Placebo (n=249)
	Infezioni ed infestazioni			
Non Comune	*Influenza*	0	1 (0,63%)	0
	Rinofaringite	1 (0,68%)	0	0
	Infezione delle vie respiratorie superiori	1 (0,68%)	0	0
	Patologie del sistema emolinfopoietico			
Non Comune	*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%)

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	*Termine di preferenza*	Rupatadina 2,5 mg (n=147)	Rupatadina 5 mg (n=159)	Placebo (n=249)
	Sonnolenza	0	2 (1,26%)	0
Non Comune	*Capogiro*	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			
Non Comune	*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: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli adulti e nei bambini. In uno studio clinico di 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. In caso di ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere stabilito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto.

6. PROPRIETÀ 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La soluzione orale di rupatadina ha avuto un profilo farmacocinetico nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni simile 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. É 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 guidata dalle cellule 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 settimanale del punteggio di attività dell'orticaria (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, 49,4% con 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, 46,7% con desloratadina e 33,4% con placebo. Entrambi i trattamenti attivi (rupatadina e desloratadina) hanno raggiunto statisticamente miglioramenti 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 di oltre il 50% nel punteggio settimanale di attività dell'orticaria (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= 393) 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 tra 2 mg e 100 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rupafin 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 medio totale dell'area sotto la curva (AUC) era di 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 h, 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 osservata 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).

Sulla base di studi *in vitro*, il potenziale inibitorio della rupatadina verso CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 e UGT2B7 è improbabile. Rupatadina non dovrebbe inibire i seguenti trasportatori nella circolazione sistemica OATP1B1, OATP1B3 e BCRP (proteina di resistenza al cancro al seno) epatica e intestinale. Inoltre, è stata rilevata una lieve inibizione della P-gp intestinale (glicoproteina-P).

Da uno studio di induzione *in vitro* del CYP, il rischio di induzione epatica *in vivo* di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte della rupatadina è considerato improbabile. Sulla base di uno studio *in vivo*, la rupatadina agisce come un lieve inibitore del CYP3A4.

6.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, 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 a una dose di 120 mg/kg/die, determinando una C_{max} 268 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 a dosi fino a 100 mg/kg. I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi (NOAEL) allo sviluppo 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, di quella misurata nell'uomo a dosi terapeutiche (10 mg/die).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole (E1520)
Acido citrico anidro
Disodio fosfato anidro
Saccarina sodica
Saccarosio
Metil paraidrossibenzoato (E218)
Giallo chinolina (E104)
Aroma di banana (miscela di sostante aromatizzanti, preparazioni aromatizzanti e sostanze aromatizzanti naturali e propilene glicole)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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 e la manipolazione

Nessuna istruzione 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

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spagna)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037880097 "1 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in PET da 120 ml con chiusura a prova di bambino e siringa graduata.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione*:* 11 agosto 2015
Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2016

11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco