

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urtimed 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Rupatadin (als Rupatadinfumarat). Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sucrose 300 mg/ml

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) 1 mg/ml Propylenglycol (E1520) 200 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen. Klare, gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Urtimed 1 mg/ml Lösung ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von:

- allergischer Rhinitis (einschließlich persistierender allergischer Rhinitis) bei Kindern im Alter von 2 – 11 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).
- Urtikaria bei Kindern im Alter von 2 – 11 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren.

Dosierung bei Kindern 25 kg schwer und über 25 kg Körpergewicht: 5 ml (5 mg Rupatadin) Lösung einmal am Tag, zusammen mit oder ohne Mahlzeit.

Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht von einschließlich 10 kg bis zu 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg Rupatadin) Lösung einmal am Tag, zusammen mit oder ohne Mahlzeit.

Kinder unter 2 Jahren

Die Verabreichung des Arzneimittels an Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten für diese Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre) ist die Anwendung von Rupatadin 10 mg Tabletten geeigneter.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Da es keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion gibt, wird die Anwendung von Urtimed Lösung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Gebrauchsanweisung:

- Zum Öffnen der Flasche drücken Sie den Deckel nach unten und drehen ihn gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie die Applikationsspritze, setzen Sie sie in den perforierten Verschluss ein und drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
- Füllen Sie die Applikationsspritze mit der empfohlenen Dosis.
- Verabreichen Sie diese Dosis direkt aus der Applikationsspritze.
- Reinigen Sie die Applikationsspritze nach Gebrauch.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Rupatadin, Methyl-4-Hydroxybenzoat (E218) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit von Rupatadin Lösung bei Kindern unter 2 Jahren ist bislang noch nicht belegt.

Die Kombination von Rupatadin mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden und mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Anpassung der Dosis kann bei empfindlichen CYP3A4-Substraten (z.B. Simvastatin, Lovastatin) und CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus und Cisaprid) erforderlich sein, da Rupatadin die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die Verabreichung von Rupatadin zusammen mit Grapefruitsaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die kardiale Sicherheit von Rupatadin wurde in einer gründlichen QT/QTc-Studie untersucht. Rupatadin hatte in Dosierungen, die bis zum 10fachen über therapeutischen Dosen lagen, keine Auswirkung auf das EKG; daher bestehen keine Bedenken hinsichtlich

der kardialen Sicherheit. Jedoch muss Rupatadin bei Patienten mit einem bekanntermaßen langen QT- Intervall, einer nicht korrigierten Hypokaliämie, weiterbestehenden proarrhythmischen Erkrankungen wie z. B. einer klinisch signifikanten Bradykardie oder einer akuten myokardialen Ischämie mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Rupatadin 10 mg Tabletten wurde über Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase, Alanin- Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase im Blut sowie über anormale Leberfunktionstests als gelegentliche unerwünschte Reaktionen bei Erwachsenen berichtet.

Urtimed enthält Sucrose und kann schädlich für die Zähne sein (Karies). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase- Isomaltase-Mangel sollten Urtimed nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Propyleneglycol pro ml.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propyleneglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propyleneglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propyleneglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen bislang keine Studien zu Wechselwirkungen von Rupatadin Lösung bei Kindern vor.

Interaktionsstudien wurden nur für Rupatadin 10 mg Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre) durchgeführt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Rupatadin:

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren, Clarithromycin und Nefazodon) sollte vermieden werden und mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin, Fluconazol und Diltiazem) sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von 20 mg Rupatadin mit Ketoconazol bzw. Erythromycin erhöht die systemische Rupatadinexposition um das 10- bzw. 2-3fache. Diese Veränderungen waren nicht mit einem Effekt auf das QT-Intervall oder einer Zunahme von Nebenwirkungen verbunden, verglichen mit der getrennten Einnahme dieser Arzneimittel.

Wechselwirkung mit Grapefruit: Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft erhöhte die systemische Exposition von Rupatadin 10 mg Tabletten um das 3,5fache. Dies beruht auf Inhaltsstoffen der Grapefruit, welche CYP3A4 hemmen und dadurch die Plasmakonzentration von Wirkstoffen, die durch dieses Enzym metabolisiert werden (wie Rupatadin) erhöhen können. Zusätzlich wird vermutet, dass Grapefruit das intestinale Arzneimittel-Transportsystem, wie Glycoprotein-P, beeinflussen könnte. Grapefruitsaft darf nicht zusammen mit Urtimed Lösung eingenommen werden.

Wirkungen von Rupatadin auf andere Arzneimittel

Vorsicht ist geboten, wenn Rupatadin gleichzeitig mit anderen zu metabolisierenden Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite verabreicht wird, da die Erkenntnisse über die Auswirkungen von Rupatadin auf andere Arzneistoffe begrenzt sind.

Wechselwirkung mit Alkohol: Nach Alkoholkonsum führte eine Gabe von 10 mg Rupatadin zu geringfügigen Auswirkungen in einigen Tests der psychomotorischen Leistung. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zu den allein durch den Alkoholkonsum hervorgerufenen Auswirkungen. Eine Dosis von 20 mg verstärkte die durch den Alkoholkonsum hervorgerufene Beeinträchtigung.

Wechselwirkung mit ZNS-Sedativa: Wie bei anderen Antihistaminika auch können Wechselwirkungen mit ZNS-Sedativa nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkung mit Statinen: In klinischen Studien mit Rupatadin wurde gelegentlich über einen asymptomatischen Anstieg der Kreatinkinase berichtet. Das Risiko für eine Wechselwirkung mit Statinen, von denen einige ebenfalls über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt werden, ist unbekannt. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Rupatadin zusammen mit Statinen verabreicht wird.

Wechselwirkung mit Midazolam: Nach der Verabreichung von 10 mg Rupatadin zusammen mit 7,5 mg Midazolam wurde ein leicht erhöhter Anstieg der Exposition (Cmax und AUC) von Midazolam beobachtet. Aus diesem Grund wirkt Rupatadin als leichter CYP3A4-Inhibitor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (2) lassen nicht auf Nebenwirkungen von Rupatadin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird die Einnahme von Rupatadin während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Rupatadin geht bei Tieren in die Milch über. Ob Rupatadin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen dem therapeutischen Vorteil für die Frau bzw. dem Vorteil des Stillens für den Säugling einerseits und dem Behandlungsabbruch bzw. dem Abstillen andererseits hat zu erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. Tierversuche haben eine signifikante Verringerung der Fruchtbarkeit bei Konzentrationen aufgezeigt, die über der maximalen beim Menschen verwendeten therapeutischen Dosis liegen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

10 mg Rupatadin hatten keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch ist beim Lenken eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten, bis die individuelle Reaktion des Patienten auf Rupatadin bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

An klinischen Studien mit Rupatadin Lösung nahmen 626 Kinder zwischen 2 und 11 Jahren teil. Von diesen wurden 147 Patienten mit Rupatadin 2,5 mg, 159 Patienten mit Rupatadin 5 mg behandelt, während 249 Patienten Placebo und 71 Patienten Desloratadin erhielten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Die in klinischen Studien berichteten Häufigkeiten unerwünschten Reaktionen bei Patienten, die mit Rupatadin Lösung behandelt wurden, waren wie folgt:

Systemorganklassen		Rupatadin 2,5 mg (n=147)	Rupatadin 5 mg (n=159)	Placebo (n=249)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gelegentlich	Influenza	0	1 (0,63%)	0
	Nasopharyngitis	1 (0,68%)	0	0
	Infektionen der oberen Atemwege	1 (0,68%)	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gelegentlich	Eosinophilie	0	1 (0,63%)	0
	Neutropenie	0	1 (0,63%)	0
Erkrankungen des Nervensystems				
Häufig	Kopfschmerzen	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Schläfrigkeit	0	2 (1,26%)	0
Gelegentlich	Schwindel	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gelegentlich	Übelkeit	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich	Ekzem	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Nachtschweiß	0	1 (0,63%)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gelegentlich	Müdigkeit	0	1 (0,63%)	0

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde bislang kein Fall einer Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern berichtet. In einer klinischen Studie zur Sicherheit bei Erwachsenen wurde Rupatadin in einer täglichen Dosis von 100 mg über 6 Tage gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung war Schläfrigkeit. Bei versehentlicher Einnahme einer hohen Dosis sollte eine symptomatische Behandlung mit den erforderlichen supportiven Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung ATC-Code: R06AX28.

Rupatadin, ein Antihistaminikum der zweiten Generation, ist ein langwirkender Histaminantagonist mit selektiver antagonistischer Aktivität an peripheren H1-Rezeptoren. Einige der Stoffwechselprodukte (Desloratadin und seine hydroxylierten Metaboliten) haben ebenfalls noch Antihistamin-Wirkung und tragen eventuell einen Teil zur Gesamtwirksamkeit des Arzneimittels bei.

In-vitro-Studien mit Rupatadin in hoher Konzentration zeigten eine Hemmung der Degranulation der Mastzellen, hervorgerufen durch immunologische und nichtimmunologische Stimuli, sowie eine Freisetzung von Zytokinen, vor allem TNF- α , in Mastzellen und Monozyten des Menschen. Eine Bestätigung der klinischen Bedeutung der beobachteten experimentellen Befunde steht noch aus.

Das pharmakokinetische Profil von Rupatadin Lösung bei Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren ähnelt dem bei Erwachsenen (> 12 Jahre). Ebenso wurde ein pharmakodynamischer Effekt (Reduktion der Quaddelbildung, antihistaminerger Effekt) nach 4wöchiger Behandlung beobachtet. In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten konformativen Studie an Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit persistierender allergischer Rhinitis war Rupatadin Lösung in der Reduktion nasaler Symptome (Rhinorrhoe, Juckreiz in Nase, Mund, Kehle und/oder Ohren) nach einer Behandlung von 4-6 Wochen Placebo überlegen. Weiterhin wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität während der gesamten Studie gegenüber Placebo beobachtet.

Die chronische spontane Urtikaria wurde als klinisches Modell für die Bewertung der Wirksamkeit der H1-Antagonisten für alle urtikariellen Bedingungen herangezogen, da die zugrundeliegende Pathologie, unabhängig von der Ätiologie, ähnlich ist und grundsätzlich diese chronischen Patienten leichter für eine klinische Studie rekrutiert werden können.

Urtikaria ist eine Mastzellen-getriebene Erkrankung wobei Histamin und andere Mediatoren (PAF und Zytokine) die Hauptmediatoren sind, die zur Entwicklung aller urtikariellen Läsionen führen. Da Rupatadin die Eigenschaft besitzt, die Freisetzung von Histamin und anderen inflammatorischen Mediatoren zu blockieren, ist neben der chronisch spontanen Urtikaria, wie in klinischen Leitlinien empfohlen, auch bei anderen Urtikaria-Erkrankungen eine wirksame Behandlung zur symptomatischen Linderung zu erwarten.

Die Wirksamkeit von Rupatadin Lösung wurde in einer multizentrischen, randomisierten, aktiven und Placebo-kontrollierten Studie bei chronisch spontaner Urtikaria mit insgesamt 206 Kindern im Alter von 2-11 Jahren gezeigt. Davon waren 113 Kinder zwischen 2 und 5 Jahre und 93 Kinder zwischen 6 und 11 Jahre alt. Die Kinder wurden mit Rupatadin (n=66), Placebo (n=69) und Desloratadin (n=71) behandelt. Die verabreichte Dosis an Rupatadin betrug bei Kindern bis zu 25 kg Körpergewicht 2,5 mg und bei Kindern über 25 kg Körpergewicht 5 mg. Die verabreichte Dosis an Desloratadin betrug bei Kindern bis zu 25 kg Körpergewicht 1,25 mg und bei Kindern über 25 kg Körpergewicht 2,5 mg. Eine statistisch

signifikante Verbesserung gegenüber Placebo konnte in Bezug auf die mittlere Änderung im wöchentlichen Urticaria-Aktivitäts-Score (UAS7, umfasst Quaddeln und Juckreiz) gezeigt werden, welcher als Hauptendpunkt nach 6 Wochen Behandlung bewertet wurde (Rupatadin

-11,77 versus Placebo – 5,55, $p < 0,001$). Die mittlere prozentuale Verringerung der wöchentlichen Anzahl an Quaddeln am Studienende betrug, bezogen auf den Ausgangswert, 56,7 % bei Rupatadin, 49,4 % bei Desloratadin und 22,7 % bei Placebo. Die mittlere prozentuale Verringerung an Juckreiz am Studienende betrug, bezogen auf den Ausgangswert, 56,8 % bei Rupatadin, 46,7 % bei Desloratadin und 33,4 % bei Placebo.

Beide aktiven Behandlungssarme (Rupatadin und Desloratadin) erreichten statistisch signifikant größere Verbesserungen als Placebo bei der Reduzierung von Quaddeln und Juckreiz, wohingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden aktiven Behandlungssarmen hinsichtlich dieser Parameter gezeigt werden konnten. Der Prozentsatz an Patienten mit einer mehr als 50prozentigen Reduktion des wöchentlichen Urticaria-Aktivitäts-Score (UAS7, umfasst Quaddeln und Juckreiz) betrug 61 % bei Kindern, die mit Rupatadin behandelt wurden, im Vergleich zu 36 % der Kinder, die mit Placebo behandelt wurden und 54 % der Kinder, die mit Desloratadin behandelt wurden.

Klinische Studien mit Freiwilligen (n=393) und Patienten (n=2.650) mit allergischer Rhinitis und chronischer idiopathischer Urtikaria zeigten keinen signifikanten Effekt auf das Elektro- kardiogramm, wenn Rupatadin Tabletten in Dosen von 2 mg bis 100 mg gegeben wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kinder

In der Subgruppe der Kinder von 2-5 bzw. 6-11 Jahren, wurde Rupatadin schnell resorbiert und die mittlere Cmax war jeweils 1,9 bzw. 2,5 ng/ml nach wiederholter oraler Gabe. Während der Expositionsdauer betrug der mittlere Wert der gesamten Fläche unter der Kurve (AUC) 10,4 ng·h/ml bei Kindern von 2 bis 5 Jahren und 10,7 ng·h/ml bei Kindern von 6 bis 11 Jahren. All diese Werte ähneln den erhaltenen Werten bei Erwachsenen und Heranwachsenden.

Die mittlere Eliminations-Halbwertzeit von Rupatadin bei Kindern von 2 bis 5 Jahren betrug 15,9 Stunden und bei Kindern von 6 bis 11 Jahren 12,3 Stunden, und ist somit länger als die bei Tabletten beobachtete Halbwertzeit bei Erwachsenen und Heranwachsenden.

Auswirkungen einer Einnahme mit Nahrungsmitteln

Es wurden bislang keine Studien zu Interaktionen zwischen Rupatadin Lösung und Nahrungsmitteln durchgeführt. Der Einfluss von Nahrungsmitteln wurde mit Rupatadin 10mg Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen durchgeführt. Die Zufuhr von Nahrungsmitteln erhöhte die systemische Rupatadinexposition (AUC) um etwa 23 %. Die maximale Plasmakonzentration (Cmax) wurde durch die Zufuhr von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst. Die Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung.

Metabolismus und Elimination

In einer Studie zur Ausscheidung beim Menschen wurden nach einer Sammlung über 7 Tage 34,6 % der verabreichten Radioaktivität im Urin und 60,9 % in den Fäzes wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung unterliegt Rupatadin einem erheblichen präsystemischen Metabolismus. Unveränderter Wirkstoff wurde im Urin und in den Fäzes nur in unbedeutenden Mengen gefunden. Das heißt, Rupatadin wird fast vollständig verstoffwechselt. Die aktiven Metaboliten Desloratadin und andere hydroxylierte Derivate betragen jeweils rund 27 % und 48 % der gesamten systemischen Exposition durch den Wirkstoff. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus in menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Rupatadin in erster Linie über Cytochrom P450 (CYP 3A4) verstoffwechselt

wird.

Auf Grundlage von *in-vitro*-Studien ist das Hemmungspotenzial von Rupatadin gegenüber CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 und UGT2B7 unwahrscheinlich. Es wird nicht

erwartet, dass Rupatadin die Transporter OATP1B1, OATP1B3 und BCRP (Brustkrebs- Resistenzprotein) in der systemischen Zirkulation hepatisch und intestinal hemmt. Darüber hinaus wurde eine leichte Hemmung des intestinalen P-gp (P-Glykoprotein) festgestellt.

Einer *in-vitro*-Induktions-CYP-Studie zufolge wird das Risiko zur *in-vivo*-Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 in der Leber durch Rupatadin als unwahrscheinlich erachtet. Basierend auf einer *in-vivo*-Studie wirkt Rupatadin als leichter CYP3A4-Inhibitor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Gabe, die mehr als das 100fache der empfohlenen Dosis (10 mg) Rupatadin betrug, führte bei verschiedenen Tierspezies wie Ratten, Meerschweinchen und Hunden weder zu einer Verlängerung der QTc- oder QRS-Intervalle noch zu Arrhythmien. Konzentrationen von Rupatadin und einem seiner wichtigsten aktiven Metaboliten beim Menschen, dem 3- Hydroxydesloratadin, die mindestens das 2000fache des Cmax erreichten, der nach Gabe von 10 mg beim Menschen erreicht wird, hatten bei isolierten Purkinjefasern des Hundes keinen Einfluss auf das kardiale Aktionspotenzial. In einer Studie, die den Effekt auf einen geklonten menschlichen HERG-Kanal untersuchte, wurde dieser Kanal durch Rupatadin bei einer Konzentration blockiert, die 1685mal größer war als der nach Gabe von 10 mg Rupatadin erreichte Cmax-Wert. Studien mit radioaktiv markiertem Rupatadin zur Verteilung im Gewebe bei Ratten zeigten keine Anreicherung von Rupatadin im Herzgewebe.

Bei der hohen Dosierung von 120 mg/kg/Tag, die zu einem Cmax führte, der das 268fache der beim Menschen nach therapeutischer Dosierung (10 mg/Tag) erreichten Konzentration betrug, trat bei Ratten eine signifikante Abnahme der männlichen und weiblichen Fertilität ein. Fetale Toxizität (Wachstumsverzögerung, unvollständige Ossifikation, kleinere Skelettbefunde) wurde für Ratten nur bei maternotoxischen Dosiskonzentrationen (25 und 120 mg/kg/Tag) berichtet. Für Kaninchen wurde bei Dosen bis 100 mg/kg keine Entwicklungstoxizität festgestellt. Die höchsten Konzentrationen, die noch keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung zeigten, wurden für Ratten mit 5 mg/kg/Tag und für Kaninchen mit 100 mg/kg/Tag bestimmt; diese ergeben Cmax-Werte, die das 45- bzw. das 116fache der beim Menschen bei therapeutischer Dosierung (10 mg/Tag) erreichten Werte betragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520) Citronensäure Dinatriumhydrogenphosphat Saccharin-Natrium
Sucrose

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) Chinolingelb (E104)
Bananen-Aroma Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Die Haltbarkeit nach Anbruch entspricht dem Haltbarkeitsdatum auf der Faltschachtel und der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 ml bernsteinfarbene Polyethylenterephthalat (PET) Flasche mit einem perforierten Verschluss aus Polyethylen niederer Dichte (LDPE) und einem gelben kindergesicherten Deckel aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE). Die Flasche befindet sich in einer Faltschachtel, welche auch eine 5 ml Applikationsspritze (Polypropylen, Polyethylen) mit 0,25 ml Skalierung enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Urquima, S.A.

Av. Camí Reial 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona) Spanien

Tel.-Nr.: +34 93 864 96 92

Fax-Nr.: +34 93 864 66 06

Mitvertrieb:

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH Dr.-Robert-Pfleger-Straße 12
96052 Bamberg Deutschland
Telefon: 0951/6043-0 Telefax: 0951/604329
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

84257.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.Juni 2012 / 19. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.