

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pafinur 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller:
rupatadin 1 mg (som fumarat)

Hjälpämne(n) med känd effekt

Sackaros 300 mg/ml

Metylparahydroxibensoat (E218) 1,00 mg/ml

Propylenglykol (E-1520) 200 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pafinur 1 mg/ml oral lösning är indicerat vid för symtomatisk behandling av:

- allergisk rinit (inklusive persisterande allergisk rinit) hos barn i åldern 2 till 11 år (se avsnitt 5.1)
- urtikaria hos barn i åldern 2 till 11 år (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

- Barn i åldern 2 till 11 år

Dosering till barn som väger 25 kg eller mer: 5 ml (5 mg av rupatadin) av oral lösning en gång dagligen med eller utan mat.

Dosering för barn som väger minst 10 kg och upp till 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadin) oral lösning en gång dagligen med eller utan mat.

- Barn under 2 år

Läkemedlet rekommenderas inte att ges till barn under 2 år på grund av bristen på data för denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4).

- Vuxna och ungdomar (över 12 år)

Administrering av Pafinur 10 mg tabletter är lämpligare till vuxna och ungdomar (över 12 år).

- Patienter med njur- eller leverinsufficiens

Användning av Pafinur rekommenderas för närvarande inte till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion då klinisk erfarenhet för närvarande saknas för dessa patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

Bruksanvisning:

- Tryck ned och vrid samtidigt locket moturs för att öppna flaskan.
- Ta sprutan och placera den i den perforerade proppen och vänd flaskan upp och ned.
- Fyll sprutan med den ordinerade dosen.
- Administrera direkt från doseringssprutan.
- Rengör sprutan efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerheten av rupatadin oral lösning hos barn under 2 år har inte fastställts.

Administrering av rupatadin tillsammans med grapefruktjuice rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kombinationen av rupatadin med potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas och rupatadin ska administreras med försiktighet med måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Dosjustering av känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. simvastatin och lovastatin) och CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus och cisaprid) kan krävas eftersom rupatadin kan öka plasmakoncentrationer av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Kardiell säkerhet för Pafinur 10 mg tabletter utvärderades i en grundlig QT/QTc-studie av vuxna. Upp till 10 gånger terapeutisk dos av Pafinur gav ingen effekt på EKG och innebär därför inga kardiella risker. Pafinur ska emellertid användas med försiktighet hos patienter med känd förlängning av QT-intervallet, patienter med obehandlad hypokalemi, patienter med proarytmiska tillstånd, t.ex. kliniskt signifikant bradykardi och akut myokardischemi.

Höjning av blodkreatinfosfokinas, alaninaminotransferas och aspartataminotransferas samt avvikande leverfunktionsprover är mindre vanliga rapporterade biverkningar med Pafinur 10 mg tabletter hos vuxna.

Detta läkemedel innehåller sackaros och kan skada tänderna. Patienter med sällsynta ärftliga besvär med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat och kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 200 mg propylenglykol per ml.

Samtidig administrering med ett substrat för alkoholdehydrogenas, t.ex. etanol, kan inducera biverkningar hos barn yngre än 5 år.

Även om propylenglykol inte har uppvisats orsaka reproduktionseffekter och effekter på

utveckling hos djur och människa kan det nå fostret och har påvisats i bröstmjolk. Därför bör administrering av propylenglykol till gravida eller ammande patienter övervägas från fall till fall.

Medicinsk övervakning krävs hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion på grund av att olika biverkningar som kan bero på propylenglykol har rapporterats, t.ex. njurdysfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt och leverdysfunktion.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. det är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Pafinur oral lösning på barn.

Interaktionsstudier har endast utförts med Pafinur 10 mg tabletter på vuxna och ungdomar (över 12 år).

Effekter av andra läkemedel på rupertadin

Samtidig administrering med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin och nefazodon) bör undvikas och samtidig medicinering med måttliga CYP3A4-hämmare (erytromycin, flukonazol och diltiazem) bör ske med försiktighet.

Samtidig administrering av Pafinur 20 mg och ketokonazol eller erytromycin ökar systemisk exponering för Pafinur 10 respektive 2–3 gånger. Dessa modifieringar hade inget samband med en effekt på QT-intervallet eller med en ökning av biverkningar i jämförelse med när läkemedlen administrerades för sig.

Interaktion med grapefrukt: Samtidig administrering av grapefruktjuice ökade den systemiska exponeringen för Pafinur 10 mg tablett 3,5 gånger. Detta förekommer då grapefrukt har en eller flera beståndsdelar som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationer av läkemedel metaboliserade via CYP3A4, liksom Pafinur. Det har dessutom föreslagits att grapefrukten kan påverka tarmens transportsystem av läkemedlet såsom glykoprotein-P. Grapefruktjuice ska inte intas samtidigt.

Effekter av rupertadin på andra läkemedel

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av rupertadin och andra metaboliserade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster eftersom kunskapen om effekten av rupertadin på andra läkemedel är begränsad.

Interaktion med alkohol: Efter administrering av alkohol gav en dos på 10 mg Pafinur tablett marginella effekter i några psykomotoriska beteendetestar även om de inte skilde sig markant från de som framkallades enbart av alkohol. En dos på 20 mg ökade försämringen orsakad av alkoholintag.

Interaktion med CNS-dämpande medel: Precis som för andra antihistaminer kan inte interaktioner med CNS-dämpande medel uteslutas.

Interaktioner med statiner: Asymtomatiska höjningar av CPK har rapporterats som mindre vanliga i kliniska prövningar av Pafinur. Risken för interaktioner med statiner, av vilka några också metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4-isoenzym, är inte känd. Pafinur ska därför användas

med försiktighet vid samtidig administrering av statiner.

Interaktion med midazolam: Efter administrering av 10 mg rupatadin i kombination med 7,5 mg midazolam observerades en lindrig ökning av exponering ($C_{\max}$ och AUC) av midazolam. Därför fungerar rupatadin som en lindrig hämmare av CYP3A4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (2) exponerade graviditeter indikerar inga biverkningar av Pafinur på graviditet eller hälsa för foster/nyfött barn. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av Pafinur under graviditet.

Amning

Pafinur utsöndras i mjölk hos djur. Det är inte känt om Pafinur utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller utsätta/avbryta behandlingen med Pafinur med hänsyn tagen till nyttan för barnet av amningen och nyttan för kvinnan med behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. Djurstudier har uppvisat en avsevärd minskning av fertilitet vid högre exponeringsnivåer än de som observerats hos människor vid den maximala terapeutiska dosen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pafinur 10 mg hade ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner i en utförd klinisk prövning. Försiktighet ska ändå iakttas före bilkörning eller användning av maskiner tills patientens individuella reaktion har fastställts.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar med Pafinur oral lösning till barn i åldern 2–11 år omfattade 626 patienter. Av dessa behandlades 147 patienter med Pafinur 2,5 mg, 159 patienter med Pafinur 5 mg, 249 fick placebo och 71 fick desloratadin.

Frekvenserna av biverkningar definieras enligt följande:

- *Vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- *Mindre vanliga* ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)

Frekvenserna av biverkningar rapporterade för patienter behandlade med rupatadin oral lösning under kliniska prövningar var enligt följande:

Organsystem		Rupatadin 2,5 mg	Rupatadin 5 mg	Placebo
<u>Frekvens</u>	<i>Föredragen term</i>	(n = 147)	(n = 159)	(n = 249)
	Infektioner och infestationer			

Organsystem		Rupatadin 2,5 mg	Rupatadin 5 mg	Placebo
Frekvens	Föredragen term	(n = 147)	(n = 159)	(n = 249)
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Influensa</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<i>Nasofaryngit</i>	1 (0,68 %)	0	0
	<i>Infektion i övre luftvägar</i>	1 (0,68 %)	0	0
Blodet och lymfsystemet				
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Eosinofili</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<i>Neutropeni</i>	0	1 (0,63 %)	0
Centrala och perifera nervsystemet				
<u>Vanliga</u>	<i>Huvudvärk</i>	2 (1,36 %)	4 (2,52 %)	4 (1,61 %)
	<i>Sömnighet</i>	0	2 (1,26 %)	0
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Yrsel</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
Magtarmkanalen				
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Illamående</i>	0	1 (0,63 %)	2 (0,80 %)
Hud och subkutan vävnad				
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Eksem</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	<i>Nattsvettningar</i>	0	1 (0,63 %)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
<u>Mindre vanliga</u>	<i>Trötthet</i>	0	1 (0,63 %)	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats hos vuxna och barn. I en klinisk säkerhetsstudie på vuxna tolererades Pafinur vid daglig dos på 100 mg under 6 dagar väl. De vanligaste biverkningarna var somnolens. Om oavsiktligt intag av mycket höga doser inträffar ska symtomatisk behandling tillsammans med stödjande åtgärder ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod: R06A X28.

Pafinur är andra generationens antihistamin, långtidsverkande histaminantagonist, med selektiv perifer H_1 -receptorantagonistaktivitet. Några av metaboliterna (desloratadin och dess hydroxylerade metaboliter) bibehåller en antihistaminaktivitet och kan delvis bidra till läkemedlets totala effekt.

In vitro-studier med Pafinur i hög koncentration har visat en hämning av mastcellsdegranuleringen inducerad av immunologiska och icke-immunologiska stimuli samt frisättningen av cytokiner, särskilt av $TNF\alpha$ i humana mastceller och monocytter. Den kliniska relevansen av observerade försöksdata har ännu inte fastställts.

Pafinur oral lösning hade en likartad farmakokinetisk profil hos barn 6–11 år och hos vuxna (> 12 år): en farmakodynamisk effekt observerades också (hämmande av området med hudrodnad, antihistamineffekt) efter 4 veckors behandling. En randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad bekräftande studie på barn i åldern 6 till 11 år med persisterande allergisk rinit visade att Pafinur oral lösning hade en bättre profil gällande minskning av nasala symtom (rinorré och kliande näsa, mun, hals och/eller öron) än placebo hos barn med persisterande allergisk rinit efter behandling under 4 och 6 veckor. En betydande förbättring av livskvalitet observerades också under studien i jämförelse med placebo.

Kronisk spontan urtikaria studerades som en klinisk modell för att bedöma effekten av anti H_1 -ämnen för alla urtikariella tillstånd eftersom den underliggande patofysiologin är likartad, oavsett etiologi, och huvudsakligen kan dessa kroniska patienter lättare rekryteras till en klinisk studie. Urtikaria är en mastcellsdriven sjukdom och histamin och andra förmedlare (PAF och cytokiner) är de huvudsakliga förmedlarna för att utveckla alla urtikariella lesioner. Eftersom rupatadin har förmåga att blockera frisättningen av histamin och andra inflammatoriska förmedlare förväntas det vara effektiv behandling att ge symptomatisk lindring för andra urtikariella tillstånd, utöver kronisk spontan urtikaria, enligt rekommendation i kliniska riktlinjer.

Effekten av rupatadin oral lösning vid kronisk spontan urtikaria hos barn i åldern 2–11 år har påvisats i en randomiserad, aktivt kontrollerad och placebokontrollerad multicenterstudie. Totalt 206 barn inkluderades varav 113 barn var mellan 2 och 5 år och 93 barn var mellan 6 och 11 år. Barnen behandlades med rupatadin ($n = 66$), placebo ($n = 69$) eller desloratadin ($n = 71$). Den administrerade rupatadindosen var 2,5 mg för barn som vägde upp till 25 kg och 5 mg för barn som vägde över 25 kg. Den administrerade desloratadindosen var 1,25 mg för barn som vägde upp till 25 kg och 2,5 mg för barn som vägde över 25 kg. En statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo påvisades av den genomsnittliga förändringen av den veckovisa urtikariaaktivitetspoängen (UAS7-skala, bestående av nässelutslag och klåda), det huvudsakliga resultatmåttet, som utvärderades efter 6 veckors behandling (rupatadin -11,77 jämfört med placebo -5,55, $p < 0,001$). Den genomsnittliga minskningen av procentandelen av det veckovisa antalet nässelutslag vid studiens uppnådda resultatmätt jämfört med baslinjen var 56,7 % med rupatadin, 49,4 % med desloratadin och 22,7 % med placebo. Den genomsnittliga minskningen av procentandelen av klåda vid studiens uppnådda resultatmätt jämfört med baslinjen var 56,8 % med rupatadin, 46,7 % med desloratadin och 33,4 % med placebo. Båda aktiva behandlingar (rupatadin och desloratadin) uppnådde statistiskt signifikanta större förbättringar än placebo för minskning av nässelutslag och klåda, medan det inte fanns statistiskt signifikanta skillnader mellan de aktiva behandlingarna beträffande dessa resultat. Procentandelen av patientresponder med mer än 50 % av veckovisa urtikariaaktivitetspoäng (UAS7-skala,

nässelutslag och klåda) observerades hos 61 % av barnen som behandlades med rupatadin jämfört med 36 % av barnen som behandlades med placebo och 54 % av barnen som behandlades med desloratadin.

Kliniska prövningar hos frivilliga försökspersoner (n = 393) och patienter (n = 2 650) med allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria visade inte på någon betydande effekt på elektrokardiogram (EKG) när Pafinur tabletter administrerades i doser som varierade från 2 mg till 100 mg.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pafinur oral lösning för alla grupper av den pediatrika populationen för allergisk rinit och kronisk urtikaria (information om paediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pediatrik population

I en undergrupp av barn 2–5 och 6–11 år absorberades rupatadin snabbt och medel- C_{max} var 1,9 respektive 2,5 ng/ml efter upprepad oral dos. Med avseende på exposition var det genomsnittliga värdet för area under kurvan (AUC) 10,4 ng x timme/ml hos barn 2–5 år och 10,7 ng x timme/ml hos barn 6–11 år. Alla dessa värden är likartade med de som erhållits för vuxna och ungdomar.

Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för rupatadin hos barn 2–5 år var 15,9 timmar och hos barn 6–11 år var den 12,3 timmar, vilket är längre än den som rapporterats med tabletter för vuxna och ungdomar.

Effekt av intag av föda

Inga interaktionsstudier med föda har utförts med Pafinur oral lösning. Inverkan av föda har utförts med Pafinur 10 mg tabletter på vuxna och ungdomar. Intaget av föda ökade den systemiska exponeringen (AUC) för rupatadin med cirka 23 %. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) påverkades inte av födointag. Dessa skillnader hade ingen klinisk betydelse.

Metabolism och eliminering

I en studie av utsöndring hos vuxna återvanns 34,6 % av administrerat rupatadin i urinen och 60,9 % i feces som samlats in under 7 dagar. Rupatadin genomgår betydande försystemisk metabolism när det administreras peroralt. Mängden oförändrad aktiv substans som fanns i urin och feces var obetydlig. Detta innebär att rupatadin metaboliseras nästan fullständigt. De aktiva metaboliterna desloratadin och andre hydroxylerade derivat svarade för ungefär 27 % respektive 48 % av den totala systemiska exponeringen för aktiva substanser. Metabolismstudier *in vitro* av humana levermikrosomer indicerar att rupatadin huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450 (CYP 3A4).

Baserat på studier *in vitro* är den hämmande potentialen av rupatadin mot CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 och UGT2B7 osannolik. Rupatadin förväntas inte hämma följande transportörer i systemisk cirkulation OATP1B1, OATP1B3 och BCRP (bröstcancer-resistensprotein) hepatiskt eller intestinallyt. Vidare upptäcktes en lindrig hämning av intestinallyt P-gp (P-glykoprotein).

Enligt en CYP-induktionsstudie *in vitro* anses risken för induktion av CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4 i levern *in vivo* av rupatadin vara osannolik. Rupatadin fungerar som en lindrig hämmare av CYP3A4 baserat på en studie *in vivo*.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Över 100 gånger den rekommenderade dosen för vuxna (10 mg) av rupatadin varken förlängde QTc- eller QRS-intervallet eller framkallade arytmier hos olika djurarter såsom råttor, marsvin och hundar. Rupatadin och en av de huvudsakliga aktiva metaboliterna hos människor, 3-hydroxidesloratadin, påverkade inte hjärtats aktionspotential i isolerade Purkinjetrådar från hund vid koncentrationer på minst 2 000 gånger högre än C_{max} uppnått efter administrering av en dos på 10 mg hos människor. I en studie som utvärderade effekten på klonad human HERG-kanal hämmade rupatadin den kanalen vid en koncentration som var 1 685 gånger högre än C_{max} erhållen efter administrering av 10 mg Pafinur. Studier av vävnadsdistribution i råttor med radioaktivt märkt rupatadin visade att rupatadin inte ackumuleras i hjärtvävnad.

En signifikant reduktion av fertiliteten hos han- och honråttor förekom vid den höga dosen på 120 mg/kg/dag som gav C_{max} 268 gånger vad som uppmättes hos människor vid den terapeutiska dosen (10 mg/dag). Fostertoxicitet (försenad tillväxt, ofullständig förbening, mindre skelettfynd) rapporterades i råttor endast vid modertoxiska dosnivåer (25 och 120 mg/kg/dag). Inga tecken på utvecklingstoxicitet noterades i kaniner vid doser på upp till 100 mg/kg. Inga biverkningsnivåer på utveckling fastslogs vid 5 mg/kg/dag i råttor och 100 mg/kg/dag i kaniner som gav C_{max} 45 respektive 116 gånger högre än de som uppmättes hos människor vid den terapeutiska dosen (10 mg/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Vattenfri citronsyra
Vattenfri dinatriumfosfat
Natriumsackarin
Sackaros
Metylparahydroxibensoat (E218)
Kinolingult (E104)
Banansmak (blandning av aromämnen, aromberedningar, naturliga aromämnen och propylenglykol)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.
Hållbarheten efter första öppnande är densamma som utgångsdatumet som anges på kartongen och flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 ml gulbrun flaska av polyetylentereftalat (PET) med perforerad propp av lågdensitetspolyeten (LDPE) försluten med en gul barnskyddad förslutning av högdensitetspolyeten (HDPE) i en kartong som även innehåller 5 ml oral spruta (polypropen, polyeten) graderad till 0,25 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

NOUCOR HEALTH, S.A.

Av. Camí Reial, 51–57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spanien)

Telefon: +34 93 864 96 92

Fax: +34 93 864 66 06

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49270

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-25