

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЛІС®

(BLIS)

Склад:

діюча речовина: рупатадину фумарат;

1 мл містить рупатадину фумарату 1,28 мг у перерахуванні на рупатадин 1 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний, кислота лимонна безводна, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропіленгліколь, цукроза, сахарин натрію, ароматизатор банановий, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або жовтувата рідина з запахом банана.

Фармакотерапевтична група. Інші антигістамінні препарати для системного застосування. Код АТХ R06A X28.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рупатадин належить до другого покоління антигістамінних препаратів і є антагоністом гістаміну тривалої дії з вибірковою периферичною антагоністичною активністю до H₁-рецепторів. Деякі з його метаболітів (дезлоратадин і його гідроксильовані метаболіти) зберігають антигістамінну активність і можуть частково робити свій внесок до загальної ефективності препарату.

Дослідження рупатадину *in vitro* у високій концентрації показали гальмування дегрануляції опасистих клітин, спричинене імунологічними і неімунологічними подразниками, а також вихід цитокінів, зокрема TNF, із опасистих клітин і моноцитів людини. Клінічне значення спостережуваних експериментальних даних ще тільки належить підтвердити.

Розчин для перорального застосування рупатадину мав подібний фармакокінетичний профіль у

дітей віком від 6 до 11 років, як і у дорослих та дітей віком від 12 років: фармакодинамічний ефект (зменшення площі з пухирями, антигістамінний ефект) спостерігався і через 4 тижні після лікування.

Оскільки рупатадин має здатність блокувати вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення, очікується, що він буде ефективним при лікуванні симптомів інших видів кропив'янки, крім хронічної спонтанної кропив'янки.

Фармакокінетика.

Діти

У підгрупі дітей 2-5 і 6-11 років рупатадин швидко всмоктувався, а середня C_{max} становила 1,9 нг/мл і 2,5 нг/мл після повторної пероральної дози відповідно. Що стосується експозиції, середня загальна площа під кривою (AUC) становила 10,4 нг•год/мл у дітей 2-5 років і 10,7 нг•год/мл у дітей 6-11 років. Усі ці значення аналогічні тим, які отримані у дорослих і підлітків.

Середній період напіввиведення рупатадину у дітей 2-5 років становив 15,9 години, а у дітей 6-11 років – 12,3 години, що є довшим, ніж у дорослих і підлітків.

Ефект вживання їжі

Дослідження взаємодії їжі з пероральним розчином рупатадину не проводили.

Дослідження впливу вживання їжі проводили у дорослих і підлітків, застосовуючи рупатадин у таблетках по 10 мг. Вживання їжі посилює системний вплив рупатадину на організм (AUC) приблизно на 23 %. Максимальна концентрація рупатадину у плазмі крові (C_{max}) у результаті вживання їжі не змінюється. Ці відмінності не мають клінічного значення.

Метаболізм і виведення

При дослідженні екскреції у дорослих 34,6 % введеного рупатадину виводиться із сечею, а 60,9 % – з фекаліями, зібраними за 7 днів. Рупатадин піддається значному пресистемному метаболізму при пероральному шляху застосування. Незмінена активна субстанція виявляється в сечі та у фекаліях лише в незначних кількостях. Це означає, що рупатадин майже повністю метаболізується. Загалом активні метаболіти дезлоратадину та інших гідроксильованих похідних становили відповідно 27 % і 48 % від загального системного впливу активних речовин. Дослідження метаболізму *in vitro* в мікросомах печінки людини показали, що рупатадин метаболізується головним чином з участю цитохрому P450 (CYP 3A4).

Доклінічні дані з безпеки

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людського організму на підставі стандартних досліджень фармакологічної токсичності при повторному застосуванні, генотоксичності та канцерогенності.

Дози рупатадину, що у 100 разів перевищували рекомендовану клінічну дозу (10 мг), не

впливали на інтервали QTc та QRS і не спричиняли симптомів аритмії у різних видів тварин, наприклад у щурів, морських свинок та собак. Рупатадин та його основний метаболіт в організмі людини, 3-гідроксидезлоратадин, не впливають на потенціал дії серцевого м'яза у волокнах Пуркінє собак у концентраціях, що мінімум у 2000 разів вищі за $C_{\max}$ при застосуванні 10 мг препарату. Під час дослідження впливу рупатадину на клонований ген специфічного калієвого каналу серця він пригнічував цей канал у концентрації, що була у 1685 разів вищою за $C_{\max}$, яка досягалася при застосуванні 10 мг препарату. Дослідження розподілу в тканинах щурів радіоактивно міченого рупатадину показали, що він не накопичується у тканинах серця.

Спостерігалось значне зниження фертильності як самців, так і самок щурів при застосуванні дози 120 мг/кг/добу, коли $C_{\max}$ у 268 разів вища за $C_{\max}$ в організмі людини, яка досягається при застосуванні терапевтичної дози (10 мг/добу). Повідомлялося про токсичний вплив на плід (затримка розвитку, неповне утворення кісткової речовини, незначні відхилення розвитку скелета) у щурів при токсичних для самок дозах (25 та 120 мг/кг/добу). Під час досліджень на кролях токсичний вплив на розвиток спостерігався при застосуванні доз до 100 мг/кг. Рівень, що не викликає шкідливої дії, для щурів становить 5 мг/кг/добу, а для кролів – 100 мг/кг/добу, при цьому $C_{\max}$ відповідно у 45 та 116 разів вища за концентрацію, що досягається при застосуванні терапевтичної дози у людини (10 мг/добу).

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного риніту (включаючи персистуючий алергічний риніт) і кропив'янки у дітей віком від 2 до 11 років.

Протипоказання.

Гіперчутливість до рупатадину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії рупатадину у вигляді орального розчину у дітей не проводили.

Дослідження взаємодії були проведені тільки у дорослих та підлітків (віком від 12 років) із застосуванням рупатадину у вигляді таблеток 10 мг.

Вплив інших лікарських засобів на рупатадин

Сумісного призначення з потужними інгібіторами CYP3A4 (включаючи ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, нефазодон) слід уникати. При сумісному призначенні з помірними інгібіторами CYP3A4 (еритроміцин, флуканозол, дилтіазем) слід проявляти обережність.

Сумісне призначення рупатадину в дозі 20 мг і кетоконазолу або еритроміцину посилює

системний вплив рупатадину в 10 разів і останніх – у 2–3 рази. Ці комбінації не супроводжуються змінами інтервалу QT або збільшенням частоти побічних реакцій порівняно з окремим застосуванням зазначених препаратів.

Взаємодія з грейпфрутом

Одночасний прийом рупатадину в таблетках по 10 мг і грейпфрутового соку в 3,5 раза посилює загальну дію рупатадину. Це відбувається, тому що сік грейпфрута містить один або більше компонентів, що інгібують CYP3A4 і можуть підвищити концентрацію у плазмі крові препаратів, метаболізм яких здійснюється за допомогою CYP3A4, таких як рупатадин. Крім того, було висловлено припущення, що грейпфрут може впливати на кишкові транспортні системи лікарських засобів, такі як глікопротеїн-P. Не слід вживати грейпфрутовий сік одночасно з прийомом препарату.

Вплив рупатадину на інші лікарські засоби

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні рупатадину з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються і мають вузький терапевтичний індекс, оскільки дані про вплив рупатадину на інші лікарські засоби обмежені.

Взаємодія з алкоголем

Після прийому алкоголю доза рупатадину 10 мг незначним чином впливає на результати деяких тестів на психомоторну працездатність, що значно не відрізняється від впливу прийому тільки одного алкоголю. Доза 20 мг посилювала зміни, спричинені прийомом алкоголю.

Взаємодія з депресантами ЦНС

Як і у разі застосування інших антигістамінних препаратів, не можна виключити взаємодії з депресантами ЦНС.

Взаємодія зі статинами

Безсимптомне підвищення креатинфосфокінази іноді відзначали під час клінічних досліджень рупатадину. Ризик при взаємодії зі статинами (деякі з них також метаболізуються ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450) невідомий. Тому рупатадин слід з обережністю застосовувати при одночасному призначенні зі статинами.

Взаємодія з мідазоламом

Після прийому 10 мг рупатадину в комбінації з 7,5 мг мідазоламу спостерігалось збільшення експозиції (C_{max} і AUC) мідазоламу. З цієї причини рупатадин діє як легкий інгібітор CYP3A4.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність рупатадину у дітей віком до 2 років не була встановлена.

Слід уникати комбінації рупатадину з потужними інгібіторами CYP3A4 і з обережністю призначати з помірними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Може знадобитися коригування дози чутливих субстратів CYP3A4 (наприклад, симвастатин, ловастатин) і субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус, цизаприд), оскільки рупатадин може підвищувати концентрацію цих препаратів у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив рупатадину в таблетках по 10 мг на функцію серця оцінювали в дослідженні Thorough QT/QTc у дорослих, в якому рупатадин у дозі, що перевищує терапевтичну в 10 разів, не впливав на ЕКГ і тим самим не спричиняв настороженості щодо кардіологічної безпеки. Однак рупатадин слід з обережністю призначати пацієнтам із подовженням інтервалу QT, пацієнтам з нескоригованою гіпокаліємією, пацієнтам зі стійким проаритмічним станом, таким як клінічно значуща брадикардія, гостра ішемія міокарда.

Повідомляли про підвищення креатинфосфокінази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, а також про зміну показників функціональних печінкових проб як про нечасті побічні реакції рупатадину в таблетках по 10 мг у дорослих.

Не рекомендований одночасний прийом рупатадину з грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цей лікарський засіб містить цукрозу, тому він може бути шкідливий для зубів. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат, що може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Цей препарат містить 200 мг пропіленгліколю в кожному мілілітрі.

Одночасне застосування з будь-яким субстратом для алкогольдегідрогенази, таким як етанол, може викликати побічні реакції у дітей віком до 5 років.

Хоча було показано, що пропіленгліколь не викликає порушення репродуктивної функції або внутрішньоутробного розвитку у тварин або людини, він може потрапити у плід та був виявлений у молоці. Як наслідок, необхідність призначення пропіленгліколю вагітним або пацієнткам, що годують груддю, слід розглядати в кожному конкретному випадку.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або печінки необхідний медичний нагляд, оскільки повідомлялося про різні побічні реакції, пов'язані з пропіленгліколем, такі як порушення функції нирок (гострий тубулярний некроз), гостра ниркова недостатність та дисфункція печінки.

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл, слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб застосовується дітям.

Вагітність

Дані про обмежену кількість (2) вагітностей, під час яких приймали рупатадин, вказують на відсутність побічних реакцій рупатадину на вагітність або здоров'я плода/новонародженої дитини. На даний час немає інших відповідних епідеміологічних даних. Дослідження на тваринах не виявляють прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, на перебіг пологів або на постнатальний розвиток. Як запобіжний захід рекомендується уникати застосування препарату у період вагітності.

Годування груддю

Рупатадин проникає у молоко тварин. Невідомо, чи проникає рупатадин у грудне молоко жінки. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії рупатадином слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від лікування для матері.

Фертильність

Відсутні клінічні дані про вплив препарату на фертильність. Дослідження на тваринах показали значне зниження фертильності при рівнях впливу вище, ніж у людей, при максимальній терапевтичній дозі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб застосовується дітям.

Рупатадин у дозі 10 мг не мав ніякого впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами у проведених клінічних дослідженнях. Проте пацієнт повинен спочатку оцінити власну реакцію на лікування препаратом, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для забезпечення точного дозування упаковка містить шприц-дозатор.

У горловину флакона вставити шприц-дозатор та відміряти необхідну кількість розчину з урахуванням віку та маси тіла дитини.

Якщо флакон містить адаптер, розміщений у горловині, необхідно щільно вставити шприц-дозатор у шийку адаптера та перевернути флакон догори дном, обережно потягнути поршень, втягуючи рідину у шприц-дозатор до потрібної відмітки. Набравши потрібну кількість розчину, перевернути флакон у початкове положення та обережно вийняти шприц-дозатор із флакона.

Після використання промити деталі шприца-дозатора теплою водою.

Дозування

Діти віком від 2 до 11 років

З масою тіла від 10 до 25 кг: 2,5 мл (2,5 мг рупатадину) орального розчину 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

З масою тіла від 25 кг: 5 мл (5 мг рупатадину) орального розчину 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Дорослі і діти віком від 12 років

У дорослих та дітей віком від 12 років краще застосовувати таблетки рупатадину по 10 мг.

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю

Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок або печінки не рекомендовано.

-

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 2 до 11 років.

Оскільки недостатньо даних про застосування лікарського засобу дітям віком до 2 років, не рекомендується застосовувати його у цій віковій категорії.

Передозування.

Не повідомляли про випадки передозування препаратом у дорослих і дітей. У процесі дослідження клінічної безпеки рупатадин добре переносився в добовій дозі 100 мг протягом 6 днів. Найбільш поширеною побічною реакцією була сонливість. При випадковому проковтуванні дуже високих доз слід провести симптоматичне лікування та вжити необхідних підтримувальних заходів.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

З боку крові і лімфатичної системи: нечасто – еозинофілія, нейтропенія.

З боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість; нечасто – запаморочення.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – нудота.

З боку шкіри та сполучної тканини: нечасто – екзема, нічна пітливість.

Інфекції та інвазії: нечасто – грип, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

Загальні порушення: нечасто – втомлюваність.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосування цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакону – 12 місяців.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 мл у флаконі з адаптером або без адаптера. По 1 флакону зі шприцом-дозатором у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.