ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
20.06.2024 № 1071
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20500/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БЛІС®
(BLIS)

Склад:
діюча речовина: рупатадину фумарат;
1 таблетка містить рупатадину фумарату - 12,87 мг, що еквівалентно рупатадину - 10,00 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; магнію стеарат; заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: світло-персикові округлі пласкі таблетки з тисненням «R10» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інші антигістамінні препарати для системного застосування. Рупатадин. 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 H_1-рецепторів. Деякі з його метаболітів (дезлоратадин і його гідроксильовані метаболіти) зберігають антигістамінну активність і можуть частково робити свій внесок до загальної ефективності лікарського засобу.
Дослідження рупатадину *in vitro* у високій концентрації показали гальмування дегрануляції опасистих клітин, спричинене імунологічними і неімунологічними подразниками, а також вихід цитокінів, зокрема TNF_α, із опасистих клітин і моноцитів людини. Клінічне значення спостережуваних експериментальних даних ще тільки належить підтвердити.
Клінічні дослідження на добровольцях і пацієнтах з алергічним ринітом та хронічною ідіопатичною кропив'янкою не виявили значного впливу на показники електрокардіограми при призначенні рупатадину у дозах від 2 мг до 100 мг.
Хронічну ідіопатичну кропив'янку вивчали як клінічну модель станів, що супроводжуються кропив'янкою, оскільки основна патофізіологія подібна, незалежно від її етіології, і оскільки хронічних пацієнтів легше залучати проспективно.
Оскільки вивільнення гістаміну є причинним фактором усіх проявів кропив'янки, очікується ефективність застосування рупатадину для симптоматичної терапії хронічної ідіопатичної кропив'янки та інших проявів кропив'янки.
У плацебоконтрольованих дослідженнях у пацієнтів з хронічною ідіопатичною кропив'янкою рупатадин ефективно знижував середній показник свербежу від початкового рівня за 4-тижневий період лікування (зміна в порівнянні з початковим рівнем: рупатадин — 57,5 %, плацебо — 44,9 %) і зменшував середню кількість висипів (54,3 % проти 39,7 %).
Фармакокінетика.
Абсорбція і біологічна доступність
Рупатадин швидко всмоктується після перорального прийому, t_{max} становить приблизно 0,75 години після прийому таблетки. Середня C_{max} становила 2,6 нг/мл після одноразового прийому пероральної дози 10 мг і 4,6 нг/мл після одноразового перорального прийому дози 20 мг. Фармакокінетика рупатадину була лінійною для доз від 10 до 20 мг після одноразового та

повторного прийому. Після прийому дози 10 мг 1 раз на добу протягом 7 днів середня C_{max} становила 3,8 нг/мл. Концентрація в плазмі знижувалася за біекспоненціальною кривою з середнім періодом напіввиведення 5,9 години. Коефіцієнт зв'язування рупатадину з білками плазми становив 98,5–99 %.
Оскільки рупатадин ніколи не призначали людям внутрішньовенно, даних про його абсолютну біологічну доступність немає.
Ефект прийому їжі
Прийом їжі підсилює загальну дію рупатадину на організм (AUC) приблизно на 23 %. Дія на один з його активних метаболітів і на основний неактивний метаболіт була практично однаковою (зниження приблизно на 5 % і на 3 % відповідно). Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації рупатадину в плазмі крові (t_{max}), подовжувався на 1 годину. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) в результаті прийому їжі не змінювалася. Ці відмінності не мали клінічного значення.
Метаболізм і виведення
Протягом 7-денного дослідження екскреції у людини (40 мг ^{14}C-рупатадину) було виявлено, що 34,6 % введеної з препаратом радіоактивності виводилося з сечею, а 60,9 % — з фекаліями. Рупатадин піддається значному пресистемному метаболізму після перорального введення. Незмінена активна субстанція виявлялася в сечі і фекаліях лише в незначній кількості. Активні метаболіти дезлоратадину та інших гідроксильованих похідних становили приблизно 27 % та 48 % відповідно від загального системного впливу активних речовин. Це означає, що рупатадин майже повністю метаболізується. Дослідження метаболізму *in vitro* в мікросомах печінки людини вказують на те, що рупатадин метаболізується переважно цитохромом Р450 (CYP3A4).
На основі досліджень *in vitro* інгібіторний потенціал рупатадину щодо CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 та UGT2B7 є малоймовірним. Не очікується, що рупатадин буде інгібітором транспортерів у системному кровообігу OATP1B1, OATP1B3 та BCRP (білок резистентності раку молочної залози) печінки і кишечника. Крім того, було виявлено слабке гальмування кишкового P-gp (Р-глікопротеїну).
Індукція *in vitro* CYP з дослідженням ризику індукції CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4 в печінці *in vivo* рупатадином вважається малоймовірною. Відповідно до результатів досліджень *in vivo*, рупатадин діє як м'який інгібітор CYP3A4.
Особливі групи пацієнтів
У ході дослідження за участю здорових добровольців для порівняння результатів, отриманих у молодих дорослих осіб і осіб літнього віку, величини AUC і C_{max} рупатадину були вищими у осіб літнього віку у порівнянні з молодими дорослими особами. Ймовірно, це обумовлено зниженням печінкового метаболізму при першому проходженні через печінку у осіб літнього віку. AUC і C_{max} метаболітів рупатадину у молодих дорослих осіб і осіб літнього віку не відрізнялися. Середній період напіввиведення рупатадину у літніх і у молодих добровольців становив 8,7 години і 5,9 години відповідно. Оскільки результати стосовно рупатадину і стосовно його метаболітів не були клінічно значущими, був зроблений висновок, що у разі призначення 10 мг лікарського засобу пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Клінічні характеристики.
Показання.
Симптоматичне лікування алергічного риніту і кропив'янки у дорослих та підлітків (віком від 12 років).

Протипоказання.
Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Дослідження взаємодії були проведені тільки у дорослих та підлітків (віком від 12 років) , яким застосовували рупатадин у вигляді таблеток 10 мг.
Вплив інших лікарських засобів на рупатадин

Сумісного призначення з потужними інгібіторами CYP3A4 (включаючи ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, нефазодон) слід уникати. У разі сумісного призначення з помірними інгібіторами CYP3A4 (еритроміцин, флуканозол, дилтіазем) потрібна обережність.
Сумісне призначення рупатадину у дозі 20 мг і кетоконазолу або еритроміцину підсилює системну дію рупатадину в 10 разів і в 2–3 рази відповідно. Ці модифікації не супроводжуються змінами інтервалу QT або збільшенням побічних реакцій порівняно з окремим застосуванням вказаних препаратів.
Взаємодія з грейпфрутом. Одночасний прийом грейпфрутового соку в 3,5 раза підсилює загальну дію рупатадину. Не слід вживати грейпфрутовий сік одночасно з прийомом лікарського засобу.
Вплив рупатадину на інші лікарські засоби
Потрібно 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 виявляє незначний вплив на результати деяких тестів на психомоторну працездатність, що значно не відрізняється від впливу прийому тільки одного алкоголю. Доза 20 мг підсилювала зміни, спричинені прийомом алкоголю.
Взаємодія з депресантами ЦНС. Як і у разі застосування інших антигістамінних препаратів, не можна виключити взаємодії з депресантами центральної нервової системи (ЦНС).
Взаємодія зі статинами. Безсимптомне підвищення рівня креатинфосфокінази іноді відмічали під час клінічних досліджень рупатадину. Ризик при взаємодії зі статинами, деякі з яких також метаболізуються ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450, невідомий. Тому рупатадин слід з обережністю застосовувати у разі одночасного призначення зі статинами.
Взаємодія з мідазоламом. Після введення 10 мг рупатадину в комбінації з 7,5 мг мідазоламу спостерігалося незначне збільшення концентрації (C_{max} та AUC) мідазоламу. Таким чином, рупатадин діє як м'який інгібітор CYP3A4.

Особливості застосування.
Не рекомендується одночасний прийом рупатадину з грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
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 потребуватися коригування дози слабких субстратів CYP3A4 (наприклад, симвастатин, ловастатин) і субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус, цизаприд), оскільки рупатадин може підвищувати концентрації 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 в дозі, що перевищує терапевтичну дозу в 10 разів, не впливав на ЕКГ і, тим самим, не викликав занепокоєння щодо кардіологічної безпеки. Однак рупатадин слід з обережністю призначати пацієнтам з подовженням інтервалу QT, пацієнтам з нескоригованою гіпокаліємією, пацієнтам зі стійкими проаритмічними станами, такими як клінічно значуща брадикардія, гостра ішемія міокарда.
Рупатадин у таблетках по 10 мг необхідно з обережністю призначати літнім пацієнтам (віком від 65 років). Хоча у ході клінічних випробувань не відмічали загальних відмінностей в ефективності або безпеці, не можна виключити існування підвищеної чутливості у деяких пацієнтів літнього віку, оскільки кількість пацієнтів, які брали участь у випробуваннях, була незначною (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Про призначення дітям віком від 12 років і пацієнтам з нирковими або печінковими порушеннями див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Через наявність у складі лактози моногідрату лікарський засіб не можна приймати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, лактазною недостатністю або порушенням всмоктування глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність
Дані про застосування лікарського засобу вагітним обмежені. 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 під час вагітності.
Грудне годування
Рупатадин виділяється з молоком тварин. Невідомо, чи проникає рупатадин у грудне молоко жінки. Слід взяти до уваги користь від грудного годування для дитини і користь від застосування препарату для жінки, щоб прийняти рішення стосовно відміни грудного годування або припинення/утримання від застосування препарату.
Фертильність
Клінічних даних про фертильність немає. Дослідження на тваринах показали значне зниження фертильності при рівнях впливу, вищих, ніж ті, що спостерігаються у людей при максимальній терапевтичній дозі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
Рупатадин 10 мг не чинив ніякого впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Проте слід бути обережним і перед тим, як керувати транспортними засобами чи працювати з механізмами, спочатку оцінити індивідуальну реакцію на рупатадин.

Спосіб застосування та дози.
Дорослі і діти віком від 12 років
Рекомендована доза — 10 мг (1 таблетка) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.
Пацієнти літнього віку
Пацієнтам літнього віку рупатадин слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).
Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю
Через відсутність клінічного досвіду застосування лікарський засіб не рекомендований для пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки.

Діти.
Цей лікарський засіб не рекомендується призначати дітям віком до 12 років. Дітям віком від 2 до 11 років рекомендується застосування рупатадину у формі розчину орального.

Передозування.
Не повідомлялося про випадки передозування рупатадину. У ході дослідження клінічної безпеки рупатадин добре переносився в добовій дозі 100 мг протягом 6 днів. Найпоширенішою побічною реакцією є сонливість. У разі випадкового прийому всередину дуже високих доз рекомендована симптоматична та підтримувальна терапія.

Побічні реакції.
Найпоширенішими побічними реакціями під час контрольованих клінічних досліджень були сонливість (9,44 %), головний біль (6,9 %), втома (3,1 %), астенія (1,5 %), сухість у роті (1,2 %) та запаморочення (1,03 %).
Більшість побічних явищ, що спостерігалися під час контрольованих клінічних досліджень, були легкого чи помірного ступеня і зазвичай не вимагали припинення лікування. Частота небажаних реакцій визначена таким чином: часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000).

Повідомлялося про нижчезазначені небажані реакції у пацієнтів під час застосування рупатадину у ході клінічних досліджень та спонтанних повідомлень.

Системи органів	**Часто**	**Нечасто**
Інфекції та інвазії		Фарингіт Риніт
Обмін речовин та травлення / порушення метаболізму та харчування		Підвищення апетиту
Нервова система	Запаморочення Головний біль Сонливість	Порушення уваги
Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння		Кашель Сухість у горлі Носова кровотеча Сухість слизової оболонки носа Біль у глотці та гортані
Шлунково-кишковий тракт	Сухість у роті	Біль у животі Біль у верхній частині живота Діарея Диспепсія Нудота Блювання Запор
Шкіра та підшкірна клітковина		Висип
Скелетно-м’язова, сполучна тканина та кістки		Артралгія Біль у спині Міалгія
Загальні порушення та порушення в місці введення препарату	Астенія Втома	Нездужання Гарячка Спрага Подразнення
Лабораторні дослідження		Підвищення рівня аланінамінотрансферази Підвищення рівня аспартатамінотрансферази Підвищення креатинфосфокінази крові Патологічні функціональні печінкові проби Збільшення маси тіла

Крім того, у процесі дослідження у постреєстраційний період було повідомлено про три рідкісні побічні реакції: тахікардія, прискорене серцебиття та реакції гіперчутливості (включно з реакціями анафілаксії, ангіоневротичного набряку та кропив’янки) при застосуванні рупатадіну у формі таблеток 10 мг.

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 застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Laboratorios Normon S.A. / Лабораторіос Нормон С.А. (виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль серії/ якості, випуск серії).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Ronda De Valdecarrizo 6, Tres Cantos, 28760, Spain /Ронда Де Вальдекаррісо 6, Трес Кантос, 28760, Іспанія.

Заявник.
АТ «Фармак».

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Дата останнього перегляду. 20.06.2024.