POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rupafin 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje:
10 mg rupatadina (v obliki fumarata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 57.57 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.
Okrogle tablete svetlo lososove barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa in urtikarije pri odraslih in mladostnikih (starejših od 12 let).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let)
Priporočeni odmerek je 10 mg (ena tableta) enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Starejši
Rupafin je treba pri starejših uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci
Rupafin 10 mg tablete niso priporočljive za otroke mlajše od 12 let. Za otroke stare 2 do 11 let se priporoča uporabo rupatadin 1 mg/ml peroralne raztopine.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter
Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter še ni kliničnih izkušenj, zato se uporabe rupatadin 10 mg tablet pri teh bolnikih za sedaj ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ne priporočamo jemanja rupatadina s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

Izogibati se je treba kombinaciji zdravila rupatadine z močnimi zaviralci CYP3A4, pri dajanju zmernih zaviralcev CYP3A4 pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Morda bo potrebna prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus,

sirolimus, everolimus, cisaprid), saj lahko zdravilo rupatadine poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil (glejte poglavje 4.5).

Varnost rupatadina za srce so ovrednotili v Thorough QT/QTc študiji. Rupatadin v odmerkih, ki so bili do 10-krat večji od terapevtskih, ni povzročil nobenega učinka na EKG, zato varnost za srce ni vprašljiva. Vendar pa je treba rupatadin previdno uporabljati pri bolnikih z ugotovljenim podaljšanjem QT intervala, bolnikih z nekorigirano hipokaliemijo, bolnikih s prisotnimi proaritmijskimi stanji, kot so klinično pomembna bradikardija, akutna miokardna ishemija.

Rupatadin 10 mg tablete je treba previdno uporabljati pri starejših (starost 65 let in več). Čeprav v kliničnih preskušanjih celokupno niso opazili razlik v varnosti in učinkovitosti, zaradi majhnega števila vključenih starejših bolnikov ni mogoče izključiti večje občutljivosti nekaterih starejših posameznikov (glejte poglavje 5.2).

Glede uporabe pri otrocih mlajših od 12 let in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter, glejte poglavje 4.2.

Zaradi vsebnosti laktoze monohidrata v rupatadin 10 mg tabletah, bolniki z redko dedno intolerance za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih in mladostnikih (starejših od dvanajst let) z 10 mg tabletami rupatadina.

Učinki drugih zdravil na rupatadine

Sočasnega dajanja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, zaviralci proteaz HIV, klaritromicin, nefazodon) se je treba izogibati, pri sočasnem zdravljenju z zmernimi zaviralci CYP3A4 (eritromicin, flukonazol, diltiazem) pa je potrebna previdnost.

Sočasno jemanje rupatadina 20 mg in ketokonazola ali eritromicina poveča sistemsko izpostavljenost rupatadinu za 10-krat oziroma za 2 do 3-krat. Te spremembe niso bile povezane z vplivom na QT interval ali s porastom neželenih učinkov v primerjavi z ločenim jemanjem posameznih zdravil.

Interakcija z grenivko: Sočasno jemanje s sokom grenivke poveča sistemsko izpostavljenost rupatadinu za 3,5-krat. Zato se soka grenivke ne sme sočasno jemati.

<u>Učinki rupatadine na drugih zdravil</u>

Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem dajanju rupatadina z drugimi zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ker učinki rupatadina na druga zdravila niso dovolj znani.

<u>Interakcija z alkoholom</u>: Po vnosu alkohola je imel 10 mg odmerek rupatadina majhen vpliv na izvedbo nekaterih psihomotoričnih testov, ki pa ni bil bistveno drugačen od tistega, ki ga je imel sam vnos alkohola. Odmerek 20 mg je povečal vpliv zaužitega alkohola.

<u>Interakcija z depresorji osrednjega živčnega sistema</u>: Kot pri drugih antihistaminikih, interakcij z depresorji osrednjega živčnega sistema ne moremo izključiti.

<u>Interakcija s statini:</u> V kliničnih preskušanjih so občasno poročali o asimptomatskem zvečanju CPK. Tveganje za interakcije s statini, izmed katerih se nekateri tudi presnavljajo preko

citokromskega P450 izoencima CYP3A4, ni znano. Zato je treba rupatadin uporabljati previdno, če ga dajemo sočasno s statini.

Interakcija z midazolamom: po uporabi 10 mg rupatadina v kombinaciji s 7,5 mg midazolama so nekoliko pogosteje opazili povečano izpostavljenost (C_{maks} in AUC) midazolamu. Zato rupatadin deluje kot blag zaviralec CYP3A4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi rupatadina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se priporoča izogibanje uporabi rupatadina med nosečnostjo.

Dojenje
Rupatadin se izloča v mleko pri živalih. Ni znano ali se izloča v materino mleko pri človeku. Potrebno je sprejeti odločitev o prekinitvi dojenja ali ukinitvi/prekinitvi jemanja rupatadina ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost
Ni kliničnih podatkov o plodnosti. Študije na živalih so pokazale znatno zmanjšanje plodnosti na ravneh izpostavljenosti, višjih od opazovanih ravni pri ljudeh ob največjem terapevtskem odmerku (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Rupatadin 10 mg ni imel nobenega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je potrebna previdnost pred vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler se ne ugotovi bolnikov individualni odziv na rupatadin.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je Rupatadin 10 mg jemalo več kot 2043 bolnikov, od tega je 120 bolnikov prejemalo rupatadin najmanj 1 leto.

Najbolj pogosti neželeni učinki v kontroliranih kliničnih študijah so bili somnolenca (9,4 %), glavobol (6,9 %), utrujenost (3,1 %), astenija (1,5 %), suha usta (1,2 %) in omotica (1,03 %). Večina neželenih učinkov, opaženih v kliničnih preskušanjih, je bila blage do zmerne narave in običajno ni zahtevala prekinitve terapije.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi:
- *Pogosti:* (≥ 1/100 do < 1/10)
- *Občasni:* (≥ 1/1.000 do < 1/100)
- *Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)*

Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z rupatadin 10 mg tabletami v kliničnih preskušanjih in v spontanih prijavah, je bila naslednja:

Organski sistem	**Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)**
Infekcijske in parazitske bolezni		faringitis rinitis
Presnove in prehranske motnje		povečan tek

Bolezni živčevja	omotica glavobol somnolenca	motnja pozornosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj suho žrelo epistaksa suh nos orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	suha usta	bolečina v trebuhu bolečina v zgornjem delu trebuha driska dispepsija navzea bruhanje zaprtost
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija bolečina v hrbtu mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija utrujenost	splošno slabo počutje pireksija žeja razdražljivost
Preiskave		povišana raven alanin-aminotransferaze povišana raven aspartat-aminotransferaze povišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi nenormalni izvidi jetrnega delovanja povečanje telesne mase

V obdobju trženja so poročali o treh dodatnih redkih neželenih učinkih: v izkušnjah po začetku trženja 10 mg tablet rupatadine so poročali o tahikardiji, palpitacijah in preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom in urtikarijo).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V klinični študiji o varnosti rupatadina z dnevnim odmerkom 100 mg tekom 6 dni, so bolniki zdravilo dobro prenašali. Najpogostejši neželeni učinek je bila somnolenca. V primeru naključnega zaužitja zelo visokega odmerka je treba uvesti simptomatsko zdravljenje s primernimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antihistaminiki za sistemsko uporabo, Oznaka ATC: R06A X28.

Rupatadin je antihistaminik druge generacije, je dolgodelujoči antagonist histamina s selektivnim antagonističnim delovanjem na periferne H_1-receptorje. Nekateri metaboliti (desloratadin in hidroksilirani metaboliti) ohranijo antihistaminski učinek in lahko deloma prispevajo h celokupni učinkovitosti zdravila.

In vitro študije z rupatadinom v visoki koncentraciji so pokazale inhibicijo degranulacije mastocitov sprožene z imunološkim in neimunološkim dražljajem, kakor tudi sproščanje citokinov, zlasti TNF_α v humanih mastocitih in monocitih. Klinična pomembnost opaženih experimentalnih podatkov še ni potrjena.

Klinične raziskave s prostovoljci (n=393) in bolniki (n=2650) z alergijskim rinitisom in kronično idiopatično urtikarijo niso pokazale pomembnega učinka rupatadina na elektrokardiogram pri uporabi odmerkov od 2 mg do 100 mg.

Kronično idiopatično urtikarijo so proučevali kot klinični model za pogoje urtikarije, ker je osnovni patofiziološki proces podoben ne glede na etiologijo, ter zaradi lažjega prospektivnega vključevanja kroničnih bolnikov.
Sproščanje histamina je vzročni dejavnik vseh vrst urtikarijskih bolezni, zato je skladno s kliničnimi smernicami pričakovati učinkovitost rupatadina pri lajšanju simptomov, poleg pri kronični idiopatični urtikariji, tudi pri drugih vrstah urtikarij.

V s placebom nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s kronično idiopatično urtikarijo, je rupatadin učinkovito zmanjšal povprečni izid pruritusa glede na izhodišče v 4 tednih zdravljenja (sprememba glede na izhodišče: rupatadin 57,5%, placebo 44,9%) in zmanjšal povprečno število izboklih rdeče obrobljenih izpuščajev na koži (54,3% vs. 39,7%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija in biološka razpoložljivost
Po peroralni uporabi se rupatadin hitro absorbira, s t_{max} približno 0,75 ure po jemanju. Povprečna C_{max} po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg je bila 2,6 ng/ml in 4,6 ng/ml po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg. Farmakokinetika rupatadina je bila linearna pri odmerkih med 10 in 20 mg po posameznih in ponavljajočih odmerkih. Po 7-dnevnem odmerjanju 10 mg enkrat na dan je bila povprečna C_{max} 3,8 ng/ml. Plazemska koncentracija je padala bi-eksponencialno s povprečnim razpolovnim časom izločanja 5,9 ur. Vezava rupatadina za plazemske beljakovine je bila 98,5-99%.
Ker rupatadin pri človeku še nikoli ni bil apliciran intravensko, podatki o absolutni biološki razpoložljivosti niso na voljo.

Vpliv vnosa hrane
Vnos hrane je povečal sistemsko izpostavljenost (AUC) rupatadinu za približno 23%. Izpostavljenost enemu izmed aktivnih metabolitov in glavnemu neaktivnemu metabolitu je bila praktično enaka (zmanjšanje za približno 5% oziroma 3%). Čas, potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije (t_{max}) rupatadina, se je podaljšal za 1 uro. Vnos hrane ni vplival na maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}). Te spremembe niso klinično pomembne.

Metabolizem in izločanje
V študiji o izločanju pri človeku (40 mg ^{14}C-rupatadin) se je 34,6% radioaktivnosti pojavilo v urinu in 60,9% v blatu zbranih tekom 7 dni. Rupatadin je po peroralnem vnosu podvržen precejšnjemu predsistemskemu metabolizmu . Količine nespremenjene učinkovine, najdene v urinu in blatu, so bile zanemarljive. To pomeni, da se rupatadin skoraj popolnoma metabolizira. Aktivni presnovki desloratadina in drugi hidroksilirani derivati predstavljajo približno 27 % oziroma 48 % skupne sistemske izpostavljenosti aktivnih snovi. *In vitro* študije metabolizma v humanih jetrnih mikrosomih kažejo, da se rupatadin pretežno metabolizira preko citokroma P450 (CYP 3A4).

Na podlagi študij *in vitro* so ugotovili, da ni verjetno, da bo prišlo do zaviralnega potenciala rupatadina proti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 in UGT2B7. Ni pričakovati, da bo rupatadin zaviral naslednje transporterje v sistemski cirkulaciji OATP1B1, OATP1B3 in BCRP (protein odpornosti proti raku dojke), jetrne in črevesne. Poleg tega so blago zaviranje opazili pri črevesnem P-gp (P-glikoproteinu).

Na podlagi študije indukcije CYP *in vitro* tveganje indukcije CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4 v jetrih *in vivo* pri rupatadinu ni verjetno. Glede na študjo *in vivo* rupatadin deluje kot blagi zaviralec CYP3A4.

Posebne skupine bolnikov
V študiji z zdravimi prostovoljci za primerjavo rezultatov pri mlajših odraslih in starejših bolnikih, so bile vrednosti AUC in C_{max} rupatadina večje pri starejših kot pri mlajših odraslih. Vzrok za to je verjetno zmanjšan metabolizem prvega prehoda skozi jetra pri starejših. Takšnih sprememb niso opazili pri analizi metabolitov. Povprečni razpolovni čas izločanja rupatadina pri starejših in mladih prostovoljcih je bil 8,7 ur oziroma 5,9 ur. Ker ti rezultati za rupatadin in njegove metabolite niso klinično pomembni, se sklepa, da pri dajanju 10 mg ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerka pri starejših.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Več kot 100-krat večji odmerek rupatadina od klinično priporočenega odmerka (10 mg) ni niti podaljšal QTc ali QRS intervala, niti povzročil aritmij pri različnih živalskih vrstah, kot so podgane, morski prašički in psi. Rupatadin in eden njegovih glavnih aktivnih metabolitov pri človeku, 3-hidroksidesloratadin, nista vplivala na srčni akcijski potencial izoliranih Purkinijevih vlaken psa v koncentraciji najmanj 2000–krat večji od C_{max}, dosežene pri človeku po dajanju 10 mg. V študiji vpliva na klonirani humani HERG kanal, je rupatadin inhibiral ta kanal v koncentraciji, 1685–krat večji od $C_{max,}$ po dajanju 10 mg of rupatadina. Desloratadin, najbolj učinkovit metabolit, v 10 mikromolarni koncentraciji ni imel nobenega učinka. Študije porazdelitve v tkiva z radiološko označenim rupatadinom pri podganah so pokazale, da se rupatadin ne kopiči v srčnem tkivu.

Pri podganah se je pojavilo pomembno zmanjšanje plodnosti samcev in samic pri visokih odmerkih 120 mg/kg/dan, ob C_{max}, ki je 268-krat večja od tiste pri človeku po terapevtskih odmerkih (10 mg/dan). O toksičnosti za plod (zaostajanje v rasti, nepopolna osifikacija, manjše nepravilnosti skeleta) so poročali pri podganah le pri odmerkih, toksičnih za samico (25 in 120 mg/kg/dan). Pri zajcih ni bilo dokazov za razvoj toksičnosti pri odmerkih do 100 mg/kg.
V razvoju določena koncentracija, pri kateri ni neželenih učinkov za podgane je 5 mg/kg/dan in za zajce 100 mg/kg/dan, pri čemer je dosežena C_{max} 45-krat oziroma 116-krat večja od tiste, izmerjene pri človeku po terapevtskih odmerkih (10 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijski pretisni omot.
Pakiranja s 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 in 100 tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona - Španija)
Telefon: +34 93 864 96 92
Fax: +34 93 864 66 06

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01382/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. november 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 02. avgust 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.07.2022