

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rupafin 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:
10 mg rupatadina (u obliku fumarata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
57,57 mg laktoze u obliku laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Okrugla, svijetlonarančasta tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj se lijek koristi za simptomatsko liječenje alergijskog rinitisa i urtikarije u odraslih i adolescenata (starijih od 12 godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)
Preporučena doza iznosi 10 mg (jedna tableta) jednom dnevno, sa ili bez hrane.

Starije osobe
Rupatadin treba upotrebljavati oprezno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

Djeca
Djeci mlađoj od 12 godina ne preporučuje se uzimanje rupatadin tableta od 10 mg. U djece dobi od 2 do 11 godina preporučuje se primjena rupatadin 1 mg/ml oralne otopine.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega ili jetre
Budući da nema kliničkih iskustava u bolesnika s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom, primjena rupatadin tableta od 10 mg trenutačno se ne preporučuje u ovih bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se primjena rupatadina sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu rupatadina i snažnih inhibitora izoenzima CYP3A4, a oprezno treba primjenjivati rupatadin i umjerene inhibitore izoenzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Može biti potrebna prilagodba doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskim terapijskim indeksom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa, cisaprida) jer rupatadin može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost primjene rupatadina za srce ocijenjena je u ispitivanju TQT/QTc. Doza rupatadina do 10 puta veća od terapijske doze nije imala učinak na EKG te se stoga ne postavlja pitanje sigurnosti za srce. Međutim, rupatadin treba primjenjivati oprezno u bolesnika s ustanovljenim produljenim QT intervalom, u bolesnika s neispravljenom hipokalijemijom te u bolesnika s postojećim proaritmичnim stanjima poput klinički značajne bradikardije, akutne ishemijske miokarda.

Rupatadin 10 mg tablete u starijih bolesnika (65 godina i stariji) treba primjenjivati s oprezom. Iako u kliničkim ispitivanjima nisu primijećene opće razlike u učinkovitosti i sigurnosti lijeka, veća osjetljivost pojedinih starijih osoba ne može se isključiti zbog malog broja starijih osoba uključenih u kliničko ispitivanje (vidjeti dio 5.2).

Za informacije o primjeni u djece mlađe od 12 godina i u bolesnika s oštećenom bubrežnom i jetrenom funkcijom vidjeti dio 4.2.

Zbog prisutnosti laktoze hidrata u rupatadin 10 mg tabletama, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i adolescenata (starijih od 12 godina) s rupatadin 10 mg tabletama.

Učinci drugih lijekova na rupatadin

Istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, nefazodon) treba izbjegavati, a kod istovremenog uzimanja s umjerenim inhibitorima izoenzima CYP3A4 (eritromicin, flukonazol, diltiazem) valja biti oprezan.

Istodobna primjena rupatadina od 20 mg i ketokonazola ili eritromicina povećava sistemsku ekspoziciju rupatadinu 10 odnosno 2 do 3 puta. Ove promjene nisu bile povezane s učinkom na QT interval ili s većim brojem porastom nuspojave u usporedbi sa zasebnom primjenom lijekova.

Interakcije s grejpom: Istodobno uzimanje soka od grejpa povećava sistemsku ekspoziciju rupatadinu 3,5 puta. Sok od grejpa ne smije se uzimati istodobno s lijekom.

Učinci rupatadin na druge lijekove

Treba biti oprezan kod istovremene primjene rupatadina s drugim metaboliziranim lijekovima s uskim terapijskim prozorom jer su saznanja o učinku rupatadina na druge lijekove ograničena.

Interakcije s alkoholom: Nakon primjene alkohola, doza od 10 mg rupatadina imala je graničan učinak na testove psihomotornih sposobnosti iako se ti učinci nisu znatno razlikovali od učinaka koje uzrokuje sama konzumacija alkohola. Doza od 20 mg pojačala je simptome konzumacije alkohola.

Interakcije s depresorima središnjega živčanog sustava: Kao i kod drugih antihistaminika, ne mogu se isključiti interakcije s depresorima središnjega živčanog sustava.

Interakcije sa statinima: U kliničkim ispitivanjima rupatadina manje često su zabilježena asimptomatska povećanja razine kreatin-fosfokinaze. Rizik od interakcija sa statinima, od kojih se neki također metaboliziraju posredstvom izoenzima citokroma P450 CYP3A4, nije poznat. Zbog toga se kod istodobne primjene sa statinima rupatadin mora primjenjivati s oprezom.

Interakcije s midazolamom: Nakon primjene 10 mg rupatadina u kombinaciji sa 7,5 mg midazolama opaženo je blago povećanje izloženosti (C_{max} i AUC) midazolamu. Zbog toga rupatadin djeluje kao blagi inhibitor CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o uporabi rupatadina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu trudnoće, razvoja embrija/fetusa, poroda ili postporođajnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se, kao mjera predostrožnosti, izbjegavanje primjene rupatadina tijekom trudnoće.

Dojenje

Rupatadin se izlučuje u životinjsko mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rupatadin u majčino mlijeko. Odluku o prekidu dojenja ili prekidu/neuzimanju rupatadina treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku na plodnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su značajno smanjenje plodnosti pri razinama izloženosti višim od izloženosti ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Rupatadin od 10 mg ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, prije upravljanja vozilima ili rada na strojevima valja biti oprezan dok se ne utvrdi individualni odgovor bolesnika na rupatadin.

4.8 Nuspojave

Rupatadin 10 mg tablete primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima u više od 2043 odraslih i adolescenata, a 120 bolesnika rupatadin je primalo najmanje godinu dana.

Najčešće nuspojave u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija (9,4%), glavobolja (6,9%) i umor (3,1%), astenija (1,5%), suha usta (1,2%) i omaglica (1,03%).

Većina nuspojava primijećenih u kliničkim ispitivanjima bila je blagog do umjerenog intenziteta te u pravilu nije bilo potrebno prekinuti liječenje.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način:

- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Učestalosti nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih rupatadin 10 mg tabletama tijekom kliničkog ispitivanja i spontanijh prijava bile su sljedeće:

Organski sustavi (prema MedDRA klasifikaciji)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Infekcije i infestacije		faringitis rinitis
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja somniaencija	poremećaj pažnje
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj suho grlo epistaksa suhoća nosa orofaringalna bol
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	bol u abdomenu bol u gornjem abdomenu proljev dispepsija mučnina povraćanje konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija bol u leđima mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija umor	malaksalost pireksija žed razdražljivost
Pretrage		povišene razine alanin-aminotransferaze povišene razine aspartat-aminotransferaze povišene razine kreatin-fosfokinaze u krvi abnormalni rezultati testova funkcije jetre povećana tjelesna težina

Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su tri rijetke nuspojave: Tahikardija, palpitacije i reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem i urtikariju) zabilježene su nakon stavljanja rupatadin 10 mg tableta u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka dnevna doza rupatadina od 100 mg tijekom 6 dana dobro se podnosila. Najčešća nuspojava bila je somnolencija. Ako dođe do slučajnog gutanja vrlo velike doze, treba provesti simptomatsko

liječenje i potrebne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antihistaminici za sustavnu primjenu, ATK oznaka: R06A X28.

Rupatadin je antihistaminik druge generacije, dugodjelujući antagonist histamina koji djeluje kao selektivni antagonist perifernih H_1 -receptora. Neki metaboliti (desloratadin i njegovi hidrosilirani metaboliti) zadržavaju antihistaminsko djelovanje i mogu djelomično doprinijeti općoj djelotvornosti lijeka.

In vitro ispitivanja rupatadina pri visokim koncentracijama pokazala su da dolazi do inhibicije degranulacije mastocita induciranih imunološkim i neimunološkim stimulansima te otpuštanja citokina, osobito $TNF\alpha$ u humanih mastocita i monocita. Kliničku relevantnost ovih eksperimentalnih podataka još treba potvrditi.

U kliničkim ispitivanjima na dobrovoljcima ($n=393$) i bolesnicima ($n=2650$) s alergijskim rinitisom i kroničnom idiopatskom urtikarijom nisu ustanovljeni značajni učinci na elektrokardiogram kada se rupatadin primjenjivao u dozama od 2 mg do 100 mg.

Kronična idiopatska urtikarija ispitivana je kao klinički model urtikarijskih stanja, zbog sličnosti u postojećoj patofiziologiji, bez obzira na etiologiju, a i stoga što se bolesnici s kroničnim stanjima lakše prospektivno uključuju u ispitivanja. Kako je oslobađanje histamina uzročni faktor u svim vrstama urtikarije, očekuje se da bi rupatadin mogao biti učinkovit u pružanju simptomatskog ublažavanja ne samo kronične idiopatske urtikarije već i drugih urtikarijskih stanja, kako nalažu kliničke smjernice.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kroničnom idiopatskom urtikarijom, rupatadin je tijekom razdoblja liječenja od 4 tjedna učinkovito umanjio pruritus (pruritus score) u odnosu na početnu vrijednost (promijenjena vrijednost u odnosu na početnu vrijednost: rupatadin 57,5%, placebo 44,9%) i smanjivao prosječni broj koprievnjača (54,3% naspram 39,7%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspoloživost

Rupatadin se nakon oralne primjene brzo apsorbira s T_{max} od približno 0,75 sati nakon unosa. Srednji C_{max} iznosio je 2,6 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 10 mg i 4,6 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 20 mg. Farmakokinetika rupatadina bila je linearna za doze između 10 mg i 20 mg nakon jednokratnih i ponovljenih doza. Nakon doze od 10 mg jednom dnevno u razdoblju od 7 dana srednji C_{max} iznosio je 3,8 ng/ml. Koncentracija u plazmi slijedila je bieksponecijalni pad sa srednjim poluvijekom eliminacije od 5,9 sati. Stupanj vezivanja rupatadina na bjelančevine u plazmi iznosio je 98,5-99%.

Budući da rupatadin nije nikada primijenjen intravenski u ljudi, nema saznanja o njegovoj apsolutnoj bioraspoloživosti.

Učinak unosa hrane

Unos hrane doveo je do povećanja sistemske ekspozicije (AUC) rupatadinu za oko 23%. Ekspozicija jednom od njegovih aktivnih metabolita te glavnom neaktivnom metabolitu bila je gotovo jednaka (umanjeno za približno 5% odnosno 3%). Vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije rupatadina u plazmi (T_{max}) bilo je odgođeno za 1 sat. Unos hrane nije

imao utjecaja na maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}). Ove razlike nisu bile klinički značajne.

Metabolizam i eliminacija

U ispitivanju izlučivanja u ljudi (40 mg ^{14}C -rupatadina) 34,6% primijenjenog radioaktivnog lijeka izlučeno je kroz urin, a 60,9% kroz stolicu prikupljenu u razdoblju od 7 dana. Kod oralne primjene rupertadin podliježe značajnom metabolizmu prvog prolaza. Količine nepromijenjene djelatne tvari pronađene u urinu i stolici nisu bile značajne. To znači da se rupertadin gotovo u cijelosti metabolizira. Aktivni metaboliti desloratadin i drugi hidroksilirani derivati bili su odgovorni za približno 27% odnosno 48% ukupne sustavne izloženosti djelatnoj tvari. *In vitro* ispitivanja metabolizma u mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da se rupertadin prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 (CYP 3A4).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, inhibicijski potencijal rupertadina prema CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 i UGT2B7 nije vjerojatan. Ne očekuje se da rupertadin inhibira sljedeće transportere u sistemskoj cirkulaciji OATP1B1, OATP1B3 i BCRP (protein rezistencije na karcinom dojke) u jetri i crijevima. Nadalje, otkrivena je blaga inhibicija crijevnog P-gp (P-glikoproteina).

U *in vitro* ispitivanju indukcije CYP, pokazalo se da je rizik od indukcije CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 *in vivo* u jetri od strane rupertadina malo vjerojatan. Na temelju *in vivo* ispitivanja, rupertadin djeluje kao blagi inhibitor CYP3A4.

Posebne skupine bolesnika

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima provedenom radi uspoređivanja rezultata u mladih odraslih i starijih osoba, vrijednosti za AUC i C_{max} za rupertadin bile su više u starijih osoba nego u mladih odraslih. Razlog tomu je vjerojatno slabiji jetreni metabolizam prvog prolaza u starijih osoba. Ove razlike nisu uočene u analiziranim metabolitima. Srednji poluvijek eliminacije rupertadina iznosio je 8,7 sati u starijih osoba i 5,9 sati u mladih dobrovoljaca. Budući da ovi rezultati za rupertadin i njegove metabolite nisu bili klinički značajni, zaključeno je da nije potrebna prilagodba doze kada se u starijih osoba primjenjuje doza od 10 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Više od 100 puta klinički preporučena doza rupertadina (10 mg) nije produljila QTc ili QRS interval niti je uzrokovala aritmije u različitim vrsta životinja kao što su štakori, zamorci i psi. Rupertadin i jedan od njegovih glavnih aktivnih metabolita u ljudi, 3-hidroksidesloratadin, nije imao učinak na akcijski potencijal srca u Purkinjeovim vlaknima izoliranim kod psa pri koncentracijama najmanje 2000 puta većim od C_{max} dosegnutim nakon primjene doze od 10 mg u ljudi. U ispitivanju kojim se ocjenjivao učinak na klonirani humani HERG kanal, rupertadin je inhibirao taj kanal pri koncentracijama 1685 puta većim od C_{max} dobivenim nakon primjene 10 mg rupertadina. Desloratadin, najaktivniji metabolit, nije imao učinka pri koncentraciji od 10 mikromola. Ispitivanja distribucije u tkiva u štakora s radioaktivno obilježenim rupertadinom pokazala su da se rupertadin ne akumulira u srčanom tkivu.

U štakora je došlo do značajnog smanjenja muške i ženske plodnosti pri visokoj dozi od 120 mg/kg/dan, pri čemu je C_{max} bio 268 puta viši od onog mjenog u ljudi pri terapijskoj dozi (10 mg/dan). Fetalna toksičnost (kašnjenje u rastu, nepotpuno okoštavanje, manji učinci na kostur) ustanovljena je u štakora samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost (25 i 120 mg/kg/dan). U kunića nisu pronađeni dokazi za razvojnu toksičnost pri dozama do 100 mg/kg. Razine kod kojih nema štetnih učinaka za razvoj (NOAEL, od engl. No Adverse Effect Levels) utvrđene su pri 5 mg/kg/dan u štakora i pri 100 mg/kg/dan u kunića, pri čemu je C_{max} bio 45

odnosno 116 puta viši u odnosu na vrijednosti izmjerene u ljudi pri terapijskoj dozi (10 mg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni-škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blister.

Pakiranja s 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 i 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

NOUCOR HEALTH, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Španjolska)

Telefon: +34 93 864 96 92

Faks: +34 93 864 66 06

e-mail adresa: corp@uriach.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-009571007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.09.2013.

Datum posljednje obnove: 06.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.07.2022.