

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rupafin 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje:
10 mg rupatadínu (ako fumarát).

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 57,57 mg ako monohydrát laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Okrúhle tablety svetlososovej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinitídy a urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (nad 12 rokov).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí a dospelievajúci (nad 12 rokov)

Odporúčaná dávka je 10 mg (jedna tableta) raz za deň, s jedlom alebo bez jedla.

Starší pacienti

Rupafin 10 mg tablety sa s opatnosťou môže používať u starších ľudí (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Rupafin 10 mg tablety sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov. U detí vo veku 2 až 11 rokov sa odporúča používať Rupafin 1 mg/ml perorálny roztok.

Pacienti s obličkovou alebo pečňovou insuficienciou

Keďže nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, v súčasnosti sa neodporúča u týchto pacientov používať Rupafin 10 mg tablety.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neodporúča sa podanie rupatadínu s grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5).

Treba sa vyhnúť používaniu rupatadínu v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 a musí sa používať s opatnosťou v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Úprava dávky senzitivných substrátov CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín) a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid) môže byť nevyhnutná, pretože rupatadín môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov (pozri časť 4.5).

Kardiálna bezpečnosť rupatadínu bola stanovená v Thorough QT/QTc štúdií. Rupatadín do 10-násobku terapeutickej dávky nevyvoláva žiadne zmeny na EKG a preto nevznikajú obavy z hľadiska jeho kardiálnej bezpečnosti. Avšak rupatadín sa musí s opatrnosťou používať u pacientov so známym predĺžením QT intervalu, u pacientov s nekorigovanou hypokaliémiou, u pacientov s pokračujúcimi proarytmogénnymi podmienkami, ako je klinicky významná bradykardia, akútna myokardiálna ischemia.

Rupafin 10 mg tablety sa s opatrnosťou môžu používať u starších pacientov (65-roční a starší). Aj keď sa v klinických štúdiách nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti a bezpečnosti, vzhľadom na nízky počet starších pacientov zahrnutých do štúdie nemôže byť vylúčená vyššia precitlivosť niektorých starších pacientov (pozri časť 5.2).

Pre použitie u detí mladších ako 12 rokov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, pozri časť 4.2.

Kvôli prítomnosti monohydrátu laktózy v Rupafine 10 mg tablety, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých a dospievajúcich (nad 12 rokov) s tabletami rupatadínu 10 mg.

Účinky iných liekov na rupatadín

Rupatadín sa nesmie podávať súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory HIV proteázy, klaritromycín, nefazodón) a má sa používať s opatrnosťou súbežne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (erytromycín, flukonazol, diltiazem).

Súbežné podávanie rupatadínu 20 mg a ketokonazolu alebo erytromycínu zvyšuje systémovú expozíciu rupatadínu 10-násobne a 2-3-násobne pri erytromycíne. Tieto zmeny nie sú spojené s vplyvom na QT interval alebo so zvýšením nežiaducich reakcií v porovnaní s podaním liečiv jednotlivo.

Interakcia s grapefruitom: Súbežné podávanie grapefruitovej šťavy zvyšuje 3,5 násobne systémovú expozíciu rupatadínu. Grapefruitová šťava sa nemá podávať súbežne.

Účinky rupatadínu na iné lieky

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní rupatadínu s inými liečivami, ktoré majú úzky terapeutický index, pretože poznatky o vplyve rupatadínu na iné liečivá sú obmedzené.

Interakcia s alkoholom: Po podaní alkoholu dávka 10 mg rupatadínu mala nepatrný účinok na niektoré psychomotorické testy, pričom nebol významný rozdiel oproti tým, ktoré boli spôsobené len samotným alkoholom. Dávka 20 mg zvyšovala poškodenie spôsobené príjmom alkoholu.

Interakcia s CNS sedatívami: Ako u iných antihistaminík, interakcia s CNS sedatívami nemôže byť vylúčená.

Interakcia so statínmi: V priebehu klinických skúšaní s rupatadínom bol menej často hlásený asymptomatický vzostup CPK (kreatínfosfokinázy). Nie je známe riziko interakcií so statínmi, ktoré

sú tiež metabolizované izoenzýmom CYP3A4 cytochrómu P450. Z týchto dôvodov sa má rupatadín používať s opatnosťou, ak sa používa súbežne so statínmi.

Interakcia s midazolamom: Po podaní 10 mg rupatadínu v kombinácii so 7,5 mg midazolamu bol pozorovaný mierne zvýšený nárast expozície midazolamu (C_{max} a AUC). Z toho vyplýva, že rupatadín pôsobí ako slabý inhibítor CYP3A4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existuje len obmedzené množstvo údajov o použití rupatadínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Je vhodné preventívne sa vyhnúť použitiu rupatadínu počas gravidity.

Dojčenie

Rupatadín prechádza u zvierat do mlieka. Nie je známe, či sa rupatadín vylučuje do ľudského mlieka. Musí sa zvážiť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu rupatadínom s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate. Štúdie na zvieratách preukázali významné zníženie fertility pri hladinách expozície vyšších, aké boli pozorované u človeka pri maximálnej terapeutickej dávke (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rupatadín 10 mg nemal žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu sa odporúča opatnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, pokiaľ sa nestanovia individuálne reakcie pacienta na rupatadín.

4.8 Nežiaduce účinky

Rupafin 10 mg tablety sa v klinických štúdiách podával viac ako 2043 dospelým a dospievajúcim pacientom, z nich 120 užívalo rupatadín najmenej 1 rok.

Najčastejšie nežiaduce účinky v kontrolovaných klinických štúdiách boli somnolencia (9,4 %), bolesť hlavy (6,9 %), únava (3,1 %), asténia (1,5 %), sucho v ústach (1,2 %) a závraty (1,03 %).

Väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných v klinických skúšaníach bola mierna až stredne závažná a obyčajne nevyžadovala ukončenie liečby.

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú rozdelené nasledovne:

- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov hlásených v klinických skúšaníach a pri spontánných hláseniach u pacientov liečených rupatadínom 10 mg tabletami boli nasledujúce:

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy		faryngitída rinitída
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	závraty	poruchy pozornosti

	bolesť hlavy somnia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ sucho v hrdle epistaxa sucho v nose orofaryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	bolesť brucha bolesť brucha v hornej časti hnačka dyspepsia nevoľnosť vracanie zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia bolesť chrbta myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia únava	malátnosť horúčka smäd podráždenosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie alanínaminotransferázy zvýšenie aspartátaminotransferázy zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy v krvi abnormálne pečenevé funkčné testy zvýšenie telesnej hmotnosti

Ďalej boli po uvedení lieku na trh hlásené tri zriedkavé nežiaduce účinky: tachykardia a palpitácie a reakcie z precitlivenosti (zahŕňajúce anafylaktické reakcie, angioedém a urtikáriu) boli hlásené po uvedení rupatadínu 10 mg tabliet na trh.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. V klinickej štúdiu bezpečnosti rupatadínu denná dávka 100 mg počas 6 dní bola dobre tolerovaná. Najčastejším nežiaducim účinkom bola somnolencia. Ak dôjde k náhodnému užitiu veľmi vysokých dávok, musí sa podať symptomatická liečba s požadovanými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihistaminiká na systémové použitie, ATC kód: R06AX28.

Rupatadín je antihistaminikum druhej generácie, dlhodobo pôsobiaci antagonist histamínu so selektívnym pôsobením na periférne H₁-receptory. Niektoré z metabolitov (dezloratadín a jeho hydroxylované metabolity) si uchovávajú antihistamínovú aktivitu a môžu čiastočne prispievať k celkovej účinnosti lieku.

Štúdie *in vitro* s rupatadínom vo vysokej koncentrácii preukázali inhibíciu degranulácie mastocytov, indukovanú imunologickými alebo neimunologickými podnetmi, ako aj uvoľnenie cytokínov, najmä TNF α v ľudských mastocytoch a monocytoch. Klinická významnosť získaných experimentálnych údajov musí byť ešte potvrdená.

Klinické skúšania na dobrovoľníkoch (n = 393) a pacientoch (n = 2650) s alergickou rinitídou a chronickou idiopatickou urtikáriou nepreukázali významný vplyv na elektrokardiogram, keď bol rupatadín podávaný v dávkach od 2 mg do 100 mg.

Chronická idiopatická urtikária sa študovala ako klinický model pre stavy urtikárie, keďže patofyziológia je podobná bez ohľadu na etiológiu a pretože je možné jednoduchšie získať chronických pacientov. Keďže uvoľňovanie histamínu je príčinný faktor všetkých urtikariálnych ochorení, predpokladá sa, že rupatadín bude okrem chronickej idiopatickej urtikárie účinný aj pri zmiernení symptómov iných urtikariálnych stavov podľa odporúčania v klinických štandardoch.

V placebom kontrolovaných skúšaniach u pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou po viac ako 4 týždňoch liečby rupatadín účinne znižoval priemerné pruritus skóre oproti počiatku (zmena oproti začiatkovej hodnote: rupatadín 57,5 %, placebo 44,9 %) a poklesol priemerný počet miestnych edémov kože charakteru pupenov (54,3 % oproti 39,7 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biodostupnosť

Rupatadín sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní, s t_{max} približne 0,75 hodiny po užití. Priemerná C_{max} bola 2,6 ng/ml po jednorazovej dávke 10 mg perorálne a 4,6 ng/ml po jednorazovej dávke 20 mg perorálne. Farmakokinetika rupatadínu bola lineárna pre dávku medzi 10 a 20 mg po jednorazovej a opakovanej dávke. Po dávke 10 mg raz za deň počas 7 dní bola priemerná C_{max} 3,8 ng/ml. Plazmatická koncentrácia sa riadila podľa bi-exponenciálneho poklesu s priemerným eliminačným polčasom 5,9 hodín. Miera väzby rupatadínu na plazmatické proteíny bola 98,5-99 %.

Keďže rupatadín nebol ľudom nikdy podaný intravenóznou cestou, nie sú dostupné žiadne údaje o jeho absolútnej biodostupnosti.

Účinok prijatého jedla

Príjem jedla zvýšil systémovú expozíciu (AUC) rupatadínu približne o 23 %. Expozícia jednému z jeho aktívnych metabolitov a hlavnému inaktívnemu metabolitu bola prakticky rovnaká (redukcia približne 5 % a 3 %, v uvedenom poradí). Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) rupatadínu bol spomalený o 1 hodinu. Príjmom jedla nebola ovplyvnená maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}). Tieto rozdiely nemajú žiadnu klinickú významnosť.

Metabolizmus a eliminácia

V štúdiu vylučovania u ľudí (40 mg ¹⁴C-rupatadínu), 34,6 % rádioaktívne značeného podaného liečiva sa izolovalo v moči a 60,9 % v stolici zbieranej 7 dní. Rupatadín po perorálnom podaní podlieha značnému presystémovému metabolizmu. Množstvo nezmenenej látky zistené v moči a stolici bolo bezvýznamné. To znamená, že rupatadín je takmer kompletne metabolizovaný. Aktívne metabolity dezloratadínu a ďalšie hydroxylované deriváty tvoria približne 27 % a 48 % z celkovej systémovej expozície aktívnych látok. *In vitro* štúdie metabolizmu v ľudských pečenejých mikrozómoch naznačujú, že rupatadín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 (CYP 3A4).

Na základe *in vitro* štúdií je inhibičný potenciál rupatadínu voči CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 a UGT2B7 nepravdepodobný. Nepredpokladá sa, že rupatadín inhibuje nasledujúce hepatálne a intestinálne transportéry v systémovej krvnom obeh: OATP1B1, OATP1B3

a BCRP (breast cancer resistance protein, proteín rezistencie voči rakovine prsníka). Ďalej bola zistená slabá inhibícia intestinálneho P-gp (P-glykoproteínu).

Na základe *in vitro* štúdie indukcie CYP je riziko indukcie CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 v pečeni *in vivo* rupatadínom považované za nepravdepodobné. Na základe *in vivo* štúdie rupatadín pôsobí ako slabý inhibítor CYP3A4.

Osobitné skupiny pacientov

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi za účelom porovnania výsledkov mladých dospelých a starších pacientov, hodnoty AUC a C_{max} rupatadínu boli vyššie u starších ako u mladých dospelých. To je pravdepodobne kvôli poklesu metabolizmu prvým prechodom liečiva cez pečeň u starších. Tieto rozdiely sa nepozorovali u analyzovaných metabolitov. Priemerný eliminačný polčas rupatadínu u starších dobrovoľníkov bol 8,7 hodín, u mladých 5,9 hodín. Keďže tieto výsledky pre rupatadín a jeho metabolity neboli klinicky významné, rozhodlo sa, že nie je potrebná žiadna úprava u starších pri užívaní dávky 10 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Viac ako 100-násobok klinicky odporúčanej dávky (10 mg) rupatadínu nepredĺžil QTc alebo QRS interval ani nespôsobil arytmiu u rôznych druhov zvierat, ako sú potkany, morčatá a psy. Rupatadín a jeden z jeho hlavných aktívnych metabolitov u človeka, 3-hydroxydezloratadín, nemali v koncentrácii najmenej 2000-krát vyššej ako C_{max} dosiahnutej po podaní dávky 10 mg u človeka vplyv na srdcový akčný potenciál v izolovaných psích Purkyňových vláknach. V štúdií, ktorá vyhodnocovala vplyv na klonovaný ľudský HERG kanál, rupatadín inhiboval tento kanál pri koncentrácii 1685-krát vyššej ako C_{max} dosiahnutá po podaní 10 mg rupatadínu. Dezloratadín, metabolit s najväčšou aktivitou, nemal žiadny vplyv pri koncentrácii 10 mikromolov. Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov s rádioaktívne značeným rupatadínom ukázali, že rupatadín sa neakumuluje v srdcovom tkanive.

U potkanov sa vyskytlo významné zníženie samčej a samičej plodnosti pri hornej dávke 120 mg/kg/deň s výskytom 268 násobku hodnoty C_{max} nameranej u ľudí pri terapeutickej dávke (10 mg/deň). Toxicita plodu (oneskorenie rastu, nedostatočná osifikácia, nedostatočný vývoj kostry) bola zaznamenaná u potkanov len pri maternotoxických dávkach (25 a 120 mg/kg/deň). U králikov nebol zistený žiadny dôkaz toxicity na vývoj pri dávkach až do 100 mg/kg. Výška dávok bez nežiaducich účinkov na vývoj bola stanovená na 5 mg/kg/deň u potkanov a 100 mg/kg/deň u králikov, dosahujúca 45- a 116-krát vyššie hodnoty C_{max} ako hodnoty namerané u ľudí pri terapeutickej dávke (10 mg/deň).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatinovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte blister vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister.

Balenie po 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 a 100 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

NOUCOR HEALTH, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona)

Španielsko

Telefón: +34 93 737 66 90

E-mail: regulatory@noucor.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0148/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júna 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. mája 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022