

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rupatadine Mylan 10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg rupatadínu (ako fumarát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 38 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle tablety svetlososovej farby s priemerom 6,35 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinitídy a urtikárie u dospelých a dospievajúcich (od 12 rokov).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí a dospievajúci (od 12 rokov)*

Odporúčaná dávka je 10 mg (jedna tableta) jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

*Starší*

Rupatadín sa môže používať s opatrnosťou u starších (pozri časť 4.4).

*Pediatrická populácia*

Užívanie tabliet Rupatadine Mylan 10 mg sa neodporúča u detí mladších ako 12 rokov. U detí vo veku 2 až 11 rokov môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily.

*Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Keďže nie sú žiadne klinické skúsenosti s užívaním u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, týmto pacientom sa neodporúča užívanie tabliet Rupatadine Mylan 10 mg.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na rupatadín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Treba sa vyhnúť užívaniu rupatadínu v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 a musí sa užívať s opatrnosťou v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Úprava dávky senzitivných substrátov CYP3A4 (napr. simvastatínu, lovastatínu) a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporínu, takrolimusu, sirolimusu, everolimusu, cisapridu) môže byť nevyhnutná, pretože rupatadín môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liečiv (pozri časť 4.5).

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

##### Starší

Rupatadine Mylan 10 mg tablety s opatrnosťou môžu užívať starší pacienti (65 roční a starší). Aj keď sa v klinických skúšaní nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti a bezpečnosti, vzhľadom na nízky počet evidovaných starších pacientov, nemôže byť vylúčená vyššia citlivosť niektorých starších pacientov (pozri časť 5.2).

##### Pediatrická populácia

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

##### Pomocné látky

Vzhľadom na obsah monohydrátu laktózy v tomto lieku, 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 s tabletami s obsahom 10 mg rupatadínu sa uskutočnili len u dospelých a dospievajúcich (od veku 12 rokov).

##### Účinky iných liekov na rupatadín

Rupatadín sa nemá podávať súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, inhibítormi HIV proteázy, klaritromycínom, nefazodónom) a má sa používať s opatrnosťou súbežne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (erytromycínom, flukonazolom, diltiazemom).

Súbežné podávanie rupatadínu 20 mg a ketokonazolu alebo erytromycínu zvyšuje systémovú expozíciu rupatadínu 10-násobne a 2- až 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.

##### *Grapefruit*

Súbežné podávanie grapefruitovej šťavy zvyšuje 3,5-násobne systémovú expozíciu rupatadínu. To sa stáva, pretože grapefruitová šťava obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu liekov metabolizovaných cez CYP3A4, ako je rupatadín. Navyše sa uvažuje o tom, že grapefruitová šťava môže ovplyvňovať črevné liekové transportné mechanizmy, ako je P-glykoproteín. 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.

#### *Alkohol*

Po podaní alkoholu mala dávka 10 mg rupatadínu 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.

#### *Liečiva s tlmivým účinkom na CNS*

Tak ako pri iných antihistaminikách, interakcia s liečivami s tlmivým účinkom na CNS nemôže byť vylúčená.

#### *Statíny*

V priebehu klinických skúšaní s rupatadínom bol asymptomatický vzostup CPK (kreatínfosfokinázy) hlásený menej často. Nie je známe riziko interakcií so statínmi, ktoré sú tiež metabolizované izoenzymom CYP3A4 cytochrómu P450. Z týchto dôvodov sa má rupatadín užívať s opatrnosťou, ak sa užíva súbežne so statínmi.

#### *Midazolam*

Po podaní 10 mg rupatadínu v kombinácii so 7,5 mg midazolamu bol pozorovaný mierne zvýšený nárast expozície midazolamu (C<sub>max</sub> 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 užívaní rupatadínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Je vhodné preventívne sa vyhnúť užívaniu rupatadínu počas gravidity.

### Dojčenie

Rupatadín prechádza u zvierat do mlieka. Nie je známe, či sa rupatadín vylučuje do ľudského materského 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 dávkach vyšších, aké boli pozorované u človeka pri maximálnej terapeutickej dávke (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Rupatadine Mylan 10 mg sa v klinických štúdiách podával viac ako 2043 dospelým a dospelým pacientom, z nich 120 užívali rupatadín najmenej 1 rok.

Najčastejšie nežiaduce reakcie 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 reakcií v klinických skúšaníach bola mierna až stredne závažná a zvyčajne nevyžadovala ukončenie liečby.

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií 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 reakcií v klinických skúšaníach a zo spontánnych hlásení u pacientov liečených tabletami s obsahom 10 mg rupatadínu boli nasledovné:

- Infekcie a nákazy
  - Menej časté: faryngitída, rinitída
- Poruchy imunitného systému
  - Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie\* (zahŕňajúce anafylaktické reakcie, angioedém a urtikáriu)
- Poruchy metabolizmu a výživy
  - Menej časté: zvýšená chuť do jedla
- Poruchy nervového systému
  - Časté: somnolencia, bolesť hlavy, závraty
- Menej časté: poruchy pozornosti
- Poruchy srdca a srdcovej činnosti
  - Zriedkavé: tachykardia a palpitácie\*
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
  - Menej časté: epistaxa, sucho v nose, kašeľ, sucho v hrdle, orofaryngeálna bolesť
- Poruchy gastrointestinálneho traktu
  - Časté: sucho v ústach
  - Menej časté: nevoľnosť, bolesť v hornej časti brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, bolesť brucha, zápcha
- Poruchy kože a podkožného tkaniva
  - Menej časté: vyrážka
- Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
  - Menej časté: bolesti chrbta, artralgia, myalgia
- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
  - Časté: únava, asténia
  - Menej časté: smäd, celkový pocit choroby, horúčka, podráždenosť
- Laboratórne a funkčné vyšetrenia
  - Menej časté: zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, abnormálne pečenné funkčné testy, zvýšenie telesnej hmotnosti

Ďalej boli po uvedení lieku na trh hlásené tri zriedkavé nežiaduce účinky: \* tachykardia, palpitácie a hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce anafylaktické reakcie, angioedém a urtikáriu), boli hlásené v postmarketingových skúsenostiach s tabletami s obsahom 10 mg rupatadínu.

#### 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. Najčastejšou nežiaducou reakciou 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 antagonista histamínu so selektívnym pôsobením na periférne H<sub>1</sub>-receptory. Niektoré z metabolitov (desloratadín 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 $\alpha$  v ľudských mastocytoch a monocytoch. Klinická významnosť získaných experimentálnych údajov musí byť ešte potvrdená.

Klinické skúšania na dobrovoľníkoch (n = 393) a pacientoch (n = 2 650) 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 stavu 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 klinických odporúčaných postupov.

V placebom kontrolovaných skúšaniach u pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou po viac ako 4 týždňoch liečby, rupatadín účinne znižoval priemerné pruritus skóre oproti začiatku (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 biologická dostupnosť

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 mg a 20 mg po jednorazovej a opakovanej dávke. Po dávke 10 mg raz za deň počas 7 dní, bola priemerná  $C_{max}$  bola 3,8 ng/ml. Plazmatická koncentrácia sa riadila podľa biexponenciálneho 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 biologickej dostupnosti.

#### Účinok prijatého jedla

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

#### Metabolizmus a eliminácia

V štúdiu vylučovania u ľudí (40 mg <sup>14</sup>C-rupatadínu), 34,6 % rádioaktívnym izotopom značeného podaného liečiva sa izolovalo v moči a 60,9 % v stolici zbieranej 7 dní. Rupatadín po perorálnom podaní podlieha značnému presystémovému metabolizmu. Množstvo nezmeneného liečiva zistené v moči a stolici bolo bezvýznamné. To znamená, že rupatadín je takmer kompletne metabolizovaný.

Aktívne metabolity desloratadínu a ďalšie hydroxylované deriváty tvoria približne 27 % a 48 % z celkovej systémovej expozície týchto aktívnych látok. *In vitro* štúdie metabolizmu v ľudských pečňových mikrozómoch naznačujú, že rupatadín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 (CYP3A4).

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 skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi na porovnanie 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. Stredný 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 konvenčných farmakologických štúdií, štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, 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-hydroxydesloratadín, nemali v koncentrácii najmenej 2 000-krát vyššej ako  $C_{max}$  dosiahnutej po podaní dávky 10 mg u človeka vplyv na srdcový akčný potenciál Purkyňových vlákien u psov. V štúdiu, ktorá vyhodnocovala vplyv na klonovaný ľudský HERG kanál, rupatadín inhiboval tento kanál pri koncentrácii 1 685-krát vyššej ako  $C_{max}$  dosiahnutá po podaní 10 mg rupatadínu. Desloratadín, metabolit s najväčšou aktivitou, nemal žiadny vplyv pri koncentrácii 10 mikromolov. Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov s rádioaktívnym izotopom 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 vývin kostry) bola zaznamenaná u potkanov len pri maternotoxických dávkach (25 a 120 mg/kg/deň). Na králikoch nebol zistený žiadny dôkaz toxicity na vývin pri dávkach až do 100 mg/kg. Výška dávok bez nežiaducich účinkov na vývin 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**

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza

predželatinovaný škrob  
červený oxid železitý (E 172)  
žltý oxid železitý (E 172)  
stearan horečnatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/ALU blister.  
Balenia po 20, 30, 50 alebo 100 tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13, Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

24/0199/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023