

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20130385
B 6/MAM/MP-51969
13. 10. 2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рупафин 10 mg таблетки
Rupafin 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

10 mg рупатадин (като фумарат) (rupatadine as fumarate)

Помощни вещества с известно действие: Лактоза 57,57 mg като лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кръгли, леко розово оцветени таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен ринит и уртикария при възрастни и юноши (на възраст над 12 години).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и юноши (на възраст над 12 години)

Препоръчаната доза е 10 mg (една таблетка) веднъж дневно с или без храна.

Хора в напреднала възраст

Рупатадин трябва да се употребява с внимание при хората в напреднала възраст (вижте точка 4.4).

Педиатрични пациенти

Рупатадин 10 mg таблетки не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. При деца на възраст от 2 до 11 години се препоръчва приложението на рупатадин 1 mg/ml перорален разтвор.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

Тъй като няма клиничен опит при пациенти с увредени бъбречни или чернодробни функции, употребата на рупатадин 10 mg таблетки понастоящем не се препоръчва при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Не се препоръчва употребата на рупатадин заедно със сок от грейпфрут (вижте точка 4.5).

Трябва да се избягва едновременното приложение с мощни СУР3А4 инхибитори и да се прилага с внимание с умерени СУР3А4 инхибитори (вижте точка 4.5).

Може да се наложи корекция на дозата на чувствителни СУР3А4 субстрати (например симвастатин, ловастатин) и СУР3А4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (например циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, цизаприд), тъй като рупатидин може да повиши плазмените концентрации на тези лекарства (вижте точка 4.5).

Сърдечната безопасност на рупатадин е оценявана чрез QT/QTc проучване. Рупатадин в до 10 пъти над терапевтичната доза не предизвиква ефект върху ЕКГ и следователно не повдига въпроси относно сърдечната безопасност. Все пак рупатадин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с известно удължаване на QT интервала, пациенти с некоригирана хипокалиемия, пациенти с продължаващи проаритмогенни състояния, като клинически значима брадикардия, остра миокардна исхемия.

Рупатадин 10 mg таблетки трябва да бъдат прилагани с внимание при пациентите в напреднала възраст (на 65 или повече години). Въпреки че в рамките на клиничните проучвания не са наблюдавани общи разлики в ефективността или безопасността, по-високата чувствителност на някои по-възрастни индивиди не може да бъде изключена поради ниския брой на записани пациенти в напреднала възраст (вижте точка 5.2).

По отношение на употребата при деца на възраст под 12 години и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане вижте точка 4.2.

Поради наличието на лактозен монохидрат в рупатадин 10 mg таблетки, пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозната малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни и юноши (на възраст над 12 години) с рупатадин 10 mg таблетки.

Ефект на други лекарства върху рупатидин

Трябва да се избягва едновременното приложение с мощни СУР3А4 инхибитори (например итраконазол, кетоназол, вориконазол, позаконазол, HIV протеазни инхибитори, кларитромицин, нефазодон) и да се прилага с внимание съвместното приложение с умерени СУР3А4 инхибитори (еритромицин, флуконазол, дилтиазем).

Съвместното приложение на рупатадин 20 mg и кетоназол или еритромицин повишава системното излагане на рупатадин, съответно, 10 пъти и 2-3 пъти. Тези модификации не са свързани с ефект върху QT интервала или с повишение на нежеланите реакции в сравнение с приложението на лекарствата поотделно.

Взаимодействие с грейпфрут: Съвместното приложение на сок от грейпфрут увеличава 3,5 пъти системното излагане на рупатадин. Не трябва да се приема сок от грейпфрут едновременно с приема на лекарствения продукт.

Ефект на рупатидин върху други лекарства

Трябва да се внимава при едновременното прилагане на рупатидин с други лекарствени



продукти с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират, тъй като данните за ефекта на рупатадин върху други лекарства са ограничени.

Взаимодействие с алкохол: След приложение на алкохол доза рупатадин от 10 mg предизвиква маргинални ефекти при някои психомоторни функционални тестове, въпреки че те не са значимо по-различни от тези, предизвикани от самостоятелния прием на алкохол. Доза от 20 mg повишава увреждането, предизвикано от приема на алкохол.

Взаимодействие с ЦНС депресори: Както и при другите антихистамини, не могат да бъдат изключени взаимодействия с ЦНС депресори

Взаимодействие със статини: Нечесто се съобщава за асимптоматични повишения на СРК в клиничните проучвания на рупатадин. Рискът от взаимодействия със статини, някои от които също се метаболизират от изоензима цитохром P450 CYP3A4, не е известен. Поради тези причини рупатадин трябва да бъде използван с внимание, когато е прилаган съвместно със статини.

Взаимодействие с мидазолам: След приложение на 10mg рупатадин в комбинация със 7,5mg мидазолам, е наблюдавано леко повишение на експозицията (C_{max} и AUC) на мидазолам. Поради тази причина рупатадин действа като лек инхибитор на CYP3A4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Количеството данни от употребата на рупатадин при бременни жени е ограничено. Проучванията при животни не посочват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Препоръчва се да се избягва употребата на рупатадин по време на бременност като предпазна мярка.

Кърмене

Рупатадин се екскретира в животинското мляко. Не е известно дали рупатадин се екскретира в човешката кърма. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да се въздържим от терапията с рупатадин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма налични клинични данни относно фертилитета. Проучванията при животни са показали значително намаляване на фертилитета при нива на експозиция, по-високи от тези, наблюдавани при хора, при максималната терапевтична доза (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рупатадин 10 mg няма въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се внимава, преди да се шофира или да се работи с машини, докато не бъде установена индивидуалната реакция на пациента към рупатадин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Рупатадин 10 mg таблетки е прилаган при над 2043 възрастни и юноши в хода на клинични изпитвания, 120 от които са получавали рупатадин поне 1 година.



Най-честите нежелани реакции в контролираните клинични проучвания са сънливост (9,4%), главоболие (6,9%), умора (3,1%), астения (1,5%), сухота в устата (1,2%) и замаяност (1,03%).

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните проучвания, са леки до умерени по тежест и те обичайно не изискват прекратяване на терапията.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва:

- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Честотите на нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с рупатадин 10 mg таблетки в хода на клиничните проучвания и спонтанно докладване, са както следва:

Термин от системно-органната класификация	Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Инфекции и инфестации		Фарингит, Ринит
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност Сомнолентност	Нарушение на вниманието
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица Сухота в гърлото Епистаксис Сухота в носа Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Коремна болка Болка в горната част на корема Диария Диспепсия Гадене Повръщане Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Болка в гърба Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Астения	Неразположение Пирексия Жажда Раздразнимост
Изследвания		Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена серумна креатин фосфокиназа Абнормни чернодробни функционални тестове Повишено тегло



В допълнение са съобщени три редки нежелани реакции в периода след разрешаване на употреба: тахикардия, сърцебиене и реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции, ангиоедем и уртикария) са докладвани като симптоми след одобряване на рупатадин от 10 мг таблетки за продажба в търговската мрежа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не се съобщава за случаи на предозиране. В проучване на клиничната безопасност рупатадин в дневна доза от 100 mg за 6 дни е понасян добре. Най-честата нежелана реакция е сомнолентността. Ако настъпи случайно поглъщане на много високи дози, трябва да се приложи симптоматично лечение заедно с необходимите поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

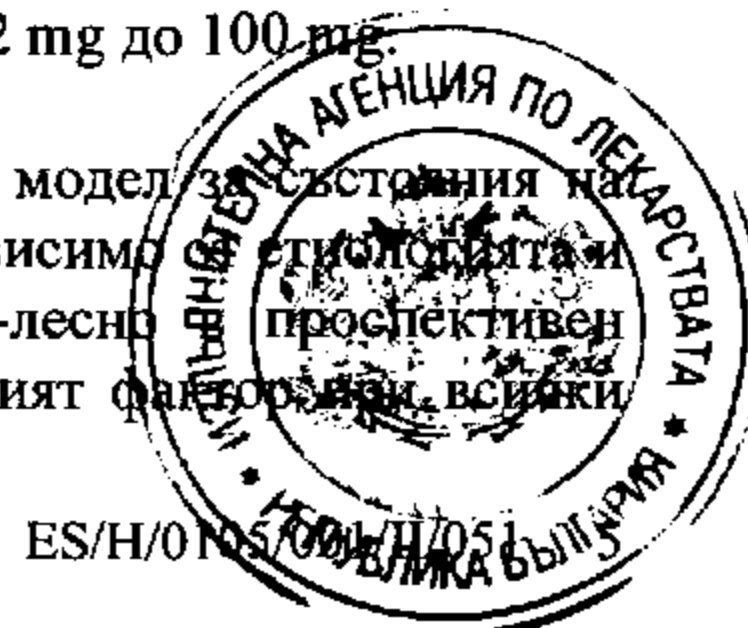
Фармакотерапевтична група: други антихистамини за системна употреба, АТС код: R06A X28.

Рупатадин е антихистамин от второ поколение, хистаминов антагонист с дълго действие със селективна периферна H_1 -рецепторна антагонистична активност. Някои от метаболитите (деслоратадин и неговите хидроксилирани метаболити) запазват антихистаминова активност и могат частично да допринасят към общата ефикасност на лекарството.

In vitro проучвания с рупатадин във високи концентрации демонстрират инхибиция на дегранулацията на мастоцитите, индуцирана от имунологични и неимунологични стимули, както и на освобождаването на цитокини, особено на TNF α в човешките мастоцити и моноцити. Клиничната значимост на наблюдаваните експериментални данни предстои да бъде потвърдена.

Доброволците в клиничните проучвания (n = 393) и пациентите (n = 2650) с алергичен ринит и хронична идиопатична уртикария не демонстрират значим ефект върху електрокардиограмата, когато е приложен рупатадин при дози от 2 mg до 100 mg.

Хроничната идиопатична уртикария е проучвана като клиничен модел за състояние на уртикария, тъй като подлежащата патофизиология е сходна, независимо от етиологията и тъй като хроничните пациенти могат да бъдат набирани по-лесно в проспективен порядък. Тъй като освобождаването на хистамин е причиняващият фактор за всички



уртикариални заболявания, се очаква рупатадин да бъде ефективен в осигуряването на симптоматично облекчение за други уртикариални състояния в допълнение към хроничната идиопатична уртикария, както се препоръчва в клиничните ръководства.

В плацебо контролираните проучвания при пациенти с хронична идиопатична уртикария рупатадин е ефективен в намаляването на средния резултат за пруритуса спрямо изходните нива за 4-седмичния период на лечение (промяна спрямо изходните нива: рупатадин 57,5%, плацебо 44,9%) и в намаляването на средния брой обриви (54,3% срещу 39,7%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Рупатадин се абсорбира бързо след перорално приложение с t_{max} от приблизително 0,75 часа след приема. Средната C_{max} е 2,6 ng/ml след еднократна перорална доза от 10 mg и 4,6 ng/ml след еднократна перорална доза от 20 mg. Фармакокинетиката на рупатадин е линейна за дози между 10 и 40 mg. След доза от 10 mg веднъж дневно за 7 дни средната C_{max} е 3,8 ng/ml. Плазмената концентрация следва биекспоненциален спад със среден период на полуелиминация от 5,9 часа. Свързването на рупатадин с плазмените белтъци е 98,5-99%.

Тъй като рупатадин никога не е прилаган на хора по интравенозен път, няма налични данни за абсолютната му бионаличност.

Ефект на приема на храна

Приемът на храна увеличава системното излагане (AUC) на рупатадин с около 23%. Излагането на един от активните му метаболити и на главния неактивен метаболит е на практика същото (намаление, съответно, от около 5% и 3%). Времето, необходимо за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) на рупатадин, се забавя с 1 час. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) не се повлиява от приема на храна. Тези разлики нямат клинично значение.

Метаболизъм и елиминиране

В проучване на екскрецията при възрастни (40 mg ^{14}C -рупатадин), 34,6% от приложената радиоактивност се отделя с урината и 60,9% – с изпражненията, събирани в продължение на 7 дни. Рупатадин преминава значително предсистемно метаболизиране при приложение по перорален път. Количествата непроменено активно вещество, откриващи се в урината и в изпражненията, не са значими. Това означава, че рупатадин се метаболизира почти напълно. *Ин витро* проучванията на метаболизма в човешки чернодробни микрозомни посочват, че рупатадин се метаболизира основно чрез цитохром P450 (CYP 3A4).

Ин витро проучванията показват, че инхибиторния потенциал на рупатадин към CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 и UGT2B7 е малко вероятен. Не се очаква рупатадин да инхибира следните транспортери в системната циркулация: OATP1B1, OATP1B3 и BCRP (протеин на резистентност на рака на гърдата) – чернодробна и чревна. Освен това е установено леко инхибиране на чревния P-gp (P-glycoprotein).

Ин витро индукционно CYP проучване показва, че риск от CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 индукция в черния дроб *ин vivo* се счита за малко вероятна. *Ин vivo* проучване показва, че рупатадин действа като лек инхибитор на CYP3A4.

Специални групи пациенти

В проучване при здрави доброволци за сравняване на резултатите при млади възрастни и пациенти в напреднала възраст стойностите на AUC и C_{max} за рупатадин са по-високи при



пациентите в напреднала възраст, отколкото при по-младите възрастни. Това вероятно се дължи на понижение в метаболизма при първо преминаване през черния дроб при пациентите в напреднала възраст. Тези разлики не са наблюдавани при анализирани метаболити. Средният период на полуелиминация на рупатадин при пациентите в напреднала възраст и при младите доброволци е, съответно, 8,7 часа и 5,9 часа. Тъй като тези резултати за рупатадин и за неговите метаболити не са клинично значими, се заключава, че не е необходимо да се правят корекции при употребата на доза от 10 mg при пациентите в напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Повече от 100 пъти клинично препоръчаната доза рупатадин (10 mg) нито увеличава QTc или QRS интервала, нито предизвиква аритмия при различни видове животни като плъхове, морски свинчета и кучета. Рупатадин и един от основните му активни метаболити при хората, 3-хидроксидезлоратадин, не повлиява сърдечния акционен потенциал в изолирани влакна на Пуркиние от куче при концентрации поне 2000 пъти по-високи от C_{max} , достигнати след приложението на доза от 10 mg при хора. При проучване, което оценява ефекта върху клониран HERG канал, рупатадин инхибира този канал при концентрация 1685 пъти по-голяма от C_{max} , достигната след приложението на 10 mg рупатадин. Дезлоратадин, метаболитът с най-голяма активност, няма ефект при 10 микромоларна концентрация. Проучвания на тъканното разпределение при плъхове с маркиран с радиоактивен изотоп рупатадин демонстрира, че рупатадин не се натрупва в сърдечната тъкан.

При плъхове се наблюдава значително намаление на мъжкия и женския фертилитет при висока доза от 120 mg/kg/дневно, която осигурява C_{max} 268 пъти, колкото тази измерена при хора на терапевтична доза (10 mg/дневно). Съобщава се за фетална токсичност (забавяне на растежа, непълна осификация, малки скелетни находки) при плъхове само при нива на дозата, токсични за майката (25 и 120 mg/kg/дневно). При зайци не се забелязват признаци на токсичност по време на развитието при дози до 100 mg/kg. Нивата, при които не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) по време на развитието, са определени като 5 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци, водещи до C_{max} 45 и 116 пъти по-висока, съответно, от тази, измерена при хора на терапевтична доза (10 mg/дневно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте, прежелатинизирано
Микрокристална целулоза
Червен железен оксид (E 172)
Жълт железен оксид (E 172)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/алуминиев блистер.

Опаковки от 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 и 100 таблетки.

Не всички размери опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

J. Uriach y Compañia, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona)

Испания

Телефон: +34 93 864 96 92

Факс: +34 93 864 66 06

Имейл адрес: corp@uriach.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



ES/H/0105/001/H/051