

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20130385
Разрешение № 35129-302-11-2016
Одобрение №

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 58 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).

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, Lapp лактазия 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.

Взаимодействие с кетоконазол или еритромицин: Съвместното приложение на рупатадин 20 mg и кетоконазол 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. Все пак рупатадин трябва да се използва с внимание, когато се прилага съвместно с тези лекарствени вещества и с други инхибитори на изоензима CYP3A4.

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.

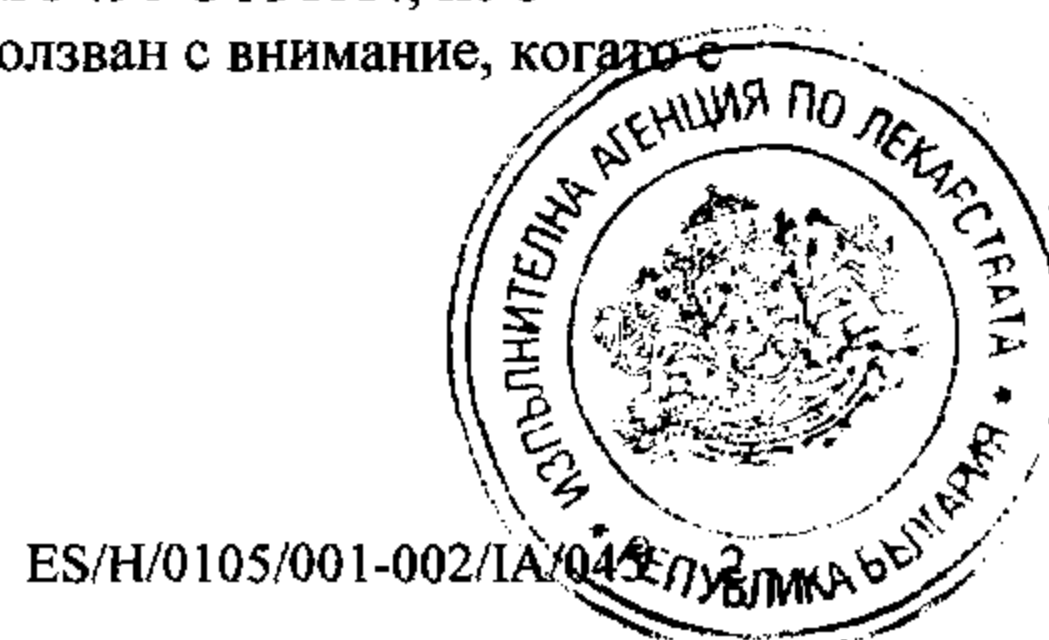
Взаимодействие с алкохол: След приложение на алкохол доза рупатадин от 10 mg предизвиква маргинални ефекти при някои психомоторни функционални тестове, въпреки че те не са значимо по-различни от тези, предизвикани от самостоятелния прием на алкохол. Доза от 20 mg повишава увреждането, предизвикано от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

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.

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 2025 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 (9,5%), главоболие (6,9%) и умора (3,2%).

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:

- Инфекции и инфестации
 - *Нечести*: Фарингит, Ринит
- Нарушения на имунната система
 - Редки: Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции, ангиоедем и уртикария)*
- Нарушения на метаболизма и храненето
 - *Нечести*: Повишен апетит
- Нарушения на нервната система:
 - *Чести*: Сомнолентност, главоболие, замайване
 - *Нечести*: Нарушение на вниманието
- Сърдечни нарушения
 - *Редки*: тахикардия и сърцебиене*
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения



- *Нечести:* Епистаксис, сухота в носа, кашлица, сухота в гърлото, орофарингеална болка
- Стомашно-чревни нарушения
 - *Чести:* Сухота в устата
 - *Нечести:* Гадене, болка в горната част на корема, диария, диспепсия, повръщане, коремна болка, запек
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан
 - *Нечести:* Обрив
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
 - *Нечести:* Болка в гърба, артралгия, миалгия
- Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
 - *Чести:* Умора, астения
 - *Нечести:* Жажда, неразположение, пирексия, раздразване
- Изследвания
 - Нечести:* Повишена серумна креатин фосфокиназа, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, абнормни чернодробни функционални тестове, повишено тегло

*тахикардия и сърцебиене и реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции, ангиоедем и уртикария) са докладвани като симптоми след одобряване на таблетки рупатадин от 10 мг 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, 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.

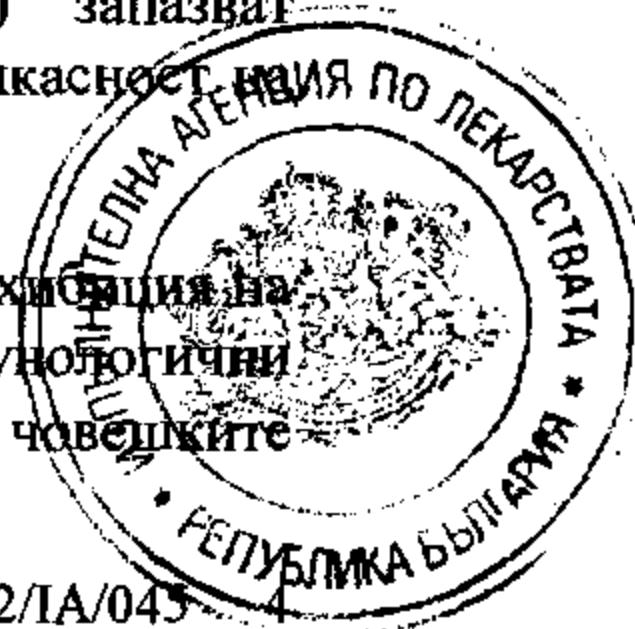
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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.

Ин витро 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 $TNF\alpha$ в човешките



мастоцити и моноцити. Клиничната значимост на наблюдаваните експериментални данни предстои да бъде потвърдена.

Доброволците в клиничните проучвания ($n = 375$) 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 състояния 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 при 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 vitro* проучванията на метаболизма в човешки чернодробни микрозоми посочват, че рупатадин се метаболизира основно чрез цитохром P450 (CYP 3A4).

Специални групи пациенти

В проучване при здрави доброволци за сравняване на резултатите при млади възрастни 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 анализирания 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 препоръчваната 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 микромолярна 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

Reg. № 20130385

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

Дата на първо разрешаване: 01 ноември 2013 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2016

