

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rupafin, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg rupatadiini (fumaraadina).

INN. *Rupatadinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosi 58 mg laktoosmonohüdraadina.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ümmargune, lõheroosat värvi tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergilise riniidi ja urtikaaria sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12-aastased).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja noorukid (alates 12-aastased)

Soovitav annus on 10 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Eakad

Rupatadiini tuleb kasutada ettevaatusega eakatel inimestel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Rupatadiini 10 mg tablette ei ole soovitatav kasutada alla 12-aastastel lastel. 6...11-aastastel lastel on soovitatav kasutada rupatadiini 1 mg/ml suukaudset lahust.

Neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid

Rupatadiini 10 mg tablettide kasutamine neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole soovitatav, kuna puuduvad kliinilised kogemused.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus rupatadiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rupatadiini manustamine koos greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tuleb vältida rupatadiini kombinatsiooni tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ja kasutada ettevaatusega koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Vajalik võib olla annuse kohandamine tundlike CYP3A4 substraatide (nt simvastatiin, lovastatiin) ja kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatide (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, tsisapriid) kasutamisel, kuna rupatadiin võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Rupatadiini ohutust südamele hinnati põhjalikus QT/QTc- uuringus. Terapeutilisest annusest 10 korda suurem rupatadiini annus ei mõjutanud EKG-d, seega oht südamele ei suurenenud. Patsientidele, kellel on teadaolevalt pikenenud QT-intervall või kellel esineb väljaravimata hüpokaleemia, pidevad proarütmilised seisundid nagu kliiniliselt oluline bradükardia või akuutne müokardi isheemia, tuleks rupatadiini manustada siiski ettevaatusega.

Rupatadiini 10 mg tablette tuleks kasutada ettevaatusega eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud efektiivsuses ja ohutuses olulisi erinevusi, ei saa siiski mõnedel eakatel patsientidel välistada kõrgemat tundlikkust ravimi suhtes, kuna uuringutes osalejate hulgas oli vähe eakaid (vt lõik 5.2).

Ravimi kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel, vt lõik 4.2.

Ravimi laktoosmonohüdraadi sisalduse tõttu ei tohi rupatadiini 10 mg tablette võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringuid 10 mg rupatadiini tablettidega on teostatud vaid täiskasvanutel ja noorukitel (üle 12-aasta vanused).

Teiste ravimite toimed rupatadiinile

Tuleb vältida samaaegset manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, nefasodoon) ja kasutada ettevaatusega koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (erütromütsiin, flukonasool, diltiaseem).

20 mg rupatadiini samaaegne manustamine koos ketokonasooli või erütromütsiiniga suurendab rupatadiini süsteemset imendumist vastavalt 10 ja 2...3 korda. Need muutused ei ole seotud toimega QT-intervallile või kõrvaltoimete suurenemisega, võrreldes sellega kui ravimeid manustati eraldi.

Koostoimed greipfruudiga:

Greipfruudi mahla samaaegne kasutamine suurendas rupatadiini süsteemset imendumist 3,5 korda. Seetõttu ei ole greibimahla soovitatav kasutada samaaegselt rupatadiiniga.

Rupatadiini toimed teistele ravimitele

Ettevaatlik tuleb olla rupatadiini koosmanustamisel teiste metaboliseeruvate ravimitega, millel on kitsas terapeutiline aken, kuna andmed rupatadiini toime kohta teistele ravimitele on piiratud.

Koostoimed alkoholiga:

Pärast alkoholi manustamist põhjustas 10 mg-ne rupatadiini annus marginaalseid toimeid mõnedes psühhomotoorse võimekuse testide tulemustes, kuigi need ei erinenud oluliselt nendest tulemustest, mida

põhjustas vaid alkoholi manustamine. 20 mg annus suurendas tarbitud alkoholi poolt põhjustatud kahjustust.

Koostoimed KNS-i pärssivate ainetega:

Nagu ka teiste antihistamiinikumide puhul, ei saa koostoimeid KNS-i pärssivate ainetega välistada.

Koostoimed statiinidega:

Rupatadiini kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt täheldatud asümptomaatilist CPK suurenemist. Koostoimete tekkerisk statiinidega, millest mõningad metaboliseeritakse CYP450 isoensüüm CYP3A4 poolt, on teadmata. Seega, kui rupatadiini manustatakse samaaegselt statiinidega, tuleb seda teha ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed rupatadiini kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud. Loomkatsed ei viita otsestele ega kaudsetele toimetele rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem rupatadiini kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Loomadel eritub rupatadiin piima. Ei ole teada, kas rupatadiin eritub ka inimese rinnapiima. Otsus, kas katkestada imetamine või rupatadiini kasutamine tuleb teha, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed fertiilsuse kohta. Loomkatsed on näidanud fertiilsuse olulist langust suuremate annuste manustamisel kui on inimese maksimaalne terapeutiline annus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rupatadiini 10 mg annus ei avalda mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleb olla ettevaatlik enne autojuhtimist või masinate käsitlemist, kuni patsiendi individuaalne reaktsioon selle ravimi suhtes ei ole teada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on 10 mg rupatadiini tablette manustatud rohkem kui 2025-le täiskasvanud ja noorukieas patsiendile, kellest 120 said rupatadiini vähemalt 1 aasta.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks unisus (9,5%), peavalu (6,9%) ja väsimus (3,2%).

Enamik kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimetest olid kerge kuni keskmise raskusega ning ravi katkestamine ei olnud tavaliselt vajalik.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

- *Sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- *Aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- *Harv* ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Rupatadiini 10 mg tablette saavatel patsientidel kliiniliste uuringute käigus teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on järgmised:

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Aeg-ajalt: Farüüngiit, riniit.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Aeg-ajalt: Söögiisu suurenemine.

Närvisüsteemi häired:

Sage: Unisus, peavalu, pearinglus.

Aeg-ajalt: Tähelepanuhäired.

Südame häired:

Harv: Tahhükardia ja südamepekslemine*.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Epistaksis, ninakuivus, köha, kurgukuivus, orofarüingealne valu.

Seedetrakti häired:

Sage: Suukuivus.

Aeg-ajalt: Iiveldus, ülakõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: Lööve.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Aeg-ajalt: Seljavalu, artralgia, müalgia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: Väsimus, asteenia.

Aeg-ajalt: Janu, halb enesetunne, palavik, ärritus.

Uuringud:

Aeg-ajalt: kreatiinfosfokinaasi, alaniinaminotransferaasi, aspartaataminotransferaasi tõus veres, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, kehakaalu tõus.

*tahhükardiat ja südamepekslemist on teatatud rupatadiini 10 mg tablettide turuletulekujärgse kogemuse käigus.

4.9 Üleannustamine

Ühestki üleannustamise juhtumist ei ole teatatud. Kliinilises ohutusuuringus, kus manustati rupatadiini 100 mg 1 kord päevas 6 päeva järjest, oli see annus hästi talutav. Kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks oli unisus. Kui ravimit on kogemata manustatud väga suurtes annustes, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi koos vajalike toetavate abinõudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: R06AX28.

Rupatadiin on teise põlvkonna antihistamiin, pikatoimeline histamiini antagonist, millel on selektiivne perifeerse H₁-retseptori antagonisti aktiivsus. Mõned metaboliidid (desloratadiin ja selle hüdroksüleeritud derivaadid) säilitavad oma antihistamiinse aktiivsuse ja võivad sellega osaliselt kaasa aidata ravimi üldisele efektiivsusele.

In vitro uuringute käigus on tõestatud rupatadiini võimet suurtes kontsentratsioonides inhibeerida immunoloogiliste ja mitteimmunoloogiliste stiimulite poolt indutseeritud pearakkude degranulatsiooni, samuti võimet vabastada tsütokiine, eriti TNF-alfa't inimese pearakkudest ja monotsüütidest. Nende täheldatud eksperimentaalsete andmete kliiniline tähtsus on kinnitatud.

Kliiniline uuring vabatahtlikel (n=375) ja allergilist riniiti ning kroonilist idiopaatilist urtikaariat põdevatel patsientidel (n=2650), kus manustati rupatadiini annusevahemikus 2...100 mg, ei näidanud olulist toimet elektrokardiogrammile.

Urtikaarsete seisundite uurimisel kasutati mudelina kroonilist idiopaatilist urtikaariat, kuna sõltumata haiguse etioloogiast on patofüsioloogia sarnane ning kroonilise haigusega patsiente on lihtsam jälgimise alla võtta. Kuna kõiki urtikaarseid haigusi põhjustavaks faktoriks on histamiini vabanemine, siis vastavalt kliinilistele ravijuhistele on rupatadiin tõenäoliselt efektiivne lisaks kroonilise idiopaatilise urtikaaria sümptomite leevendamisele ka teiste urtikaarsete seisundite puhul.

Rupatadiin oli efektiivne kroonilist idiopaatilist urtikaariat põdevate patsientide seas läbiviidud platseebo-kontrollitud uuringus, vähendades 4-nädalase raviperioodi jooksul nahalöövet (muutus võrreldes algväärtusega: rupatadiin 57,5%, platseebo 44,9%) ning vähendades kuplade arvu (54,3% vs 39,7%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Suukaudsel manustamisel imendub rupatadiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 0,75 tundi pärast manustamist. Keskmine C_{max} oli pärast 10 mg rupatadiini manustamist 2,6 nanogrammi/ml-s ning pärast 20 mg rupatadiini manustamist 4,6 nanogrammi/ml-s. Rupatadiini farmakokineetika oli lineaarne annusevahemikus 10 ja 20 mg pärast ühekordset ja korduvat annustamist. Pärast rupatadiini 10 mg annuse manustamist üks kord päevas 7 päeva järjest, oli keskmine C_{max} 3,8 nanogrammi/ml. Plasma kontsentratsioon langeb järgides bieksponeentsiaalset languskõverat, keskmiseks eliminatsiooni poolväärtusajaks on 5,9 tundi. Rupatadiini seonduvusmäär plasmaproteiinidega oli 98,5%...99%. Kuna rupatadiini ei ole inimesele kunagi manustatud intravenoosselt, siis puuduvad andmed rupatadiini absoluutse biosaadavuse kohta.

Toidu mõju imendumisele

Toiduga koos manustamine suurendas rupatadiini süsteemset imendumist (AUC) ligikaudu 23%. Rupatadiini ühe aktiivse metaboliidi ning ühe peamise inaktiivse metaboliidi imendumine jäi praktiliselt samaks (langus oli vastavalt 5% ja 3%). Aeg, mis kulus rupatadiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseks, pikenes 1 tunni võrra. Toidu manustamine samal ajal ei mõjutanud maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}). Need erinevused ei oma mingit kliinilist tähtsust.

Biotransformatsioon ja eritumine

Rupatadiini eritumise uuringus inimestel (40 mg ¹⁴C-rupatadiini) koguti manustatud radioaktiivsest aineist 34,6% uriinist ning 60,9% roojast 7 päeva jooksul. Suukaudsel manustamisel läbib rupatadiin märkmisväärse presüsteemse metabolismitee. Toimeaine kogus, mis leiti uriinist ja roojast muutumatul kujul oli ebaoluliselt väike. See tähendab, et rupatadiin metaboliseeritakse peaaegu täielikult. Aktiivsed metaboliidid, desloratadiin ja teised hüdroksülaatderivaadid, moodustasid vastavalt 27% ja 48% kogu süsteemselt manustatud toimeainest. *In vitro* metabolismi uuringud inimese maksa mikrosoomides näitavad, et rupatadiin metboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 (CYP3A4) poolt.

Spetsiifilised patsientide grupid

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuring, milles võrreldi tulemusi noortel täiskasvanutel ja eakatel patsientidel, näitas, et rupatadiini AUC ja C_{max} väärtused olid suuremad eakatel patsientidel võrreldes noorte täiskasvanutega. Seda tõenäoliselt seetõttu, et eakatel on esmane maksapassaaži efekt vähenenud. Analüüsitud metaboliitides neid erinevusi ei täheldatud. Rupatadiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg eakatel ja noortel vabatahtlikel oli vastavalt 8,7 tundi ja 5,9 tundi. Kuna need tulemused rupatadiini ja selle metaboliitide kohta ei ole kliinilise tähtsusega, võib järeldada, et 10 mg-se annuse puhul ei ole eakatel rupatadiini annuse kohandamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kardiovaskulaarse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rupatadiini soovitatud annusest (10 mg) rohkem kui 100 korda suurem annus ei pikendanud QTc- ega QRS-intervalli ja ei põhjustanud arütmiaid erinevat liiki loomadel nagu rotid, merisead ja koerad. Rupatadiin ja selle üks peamisi aktiivseid metaboliite inimesel, 3-hüdroksüdesloratadiin, ei mõjutanud koera südame aktsioonipotentsiaali isoleeritud Purkinje kiududes, kontsentratsiooni juures, mis oli vähemalt 2000 korda suurem maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, mis saavutatakse 10 mg-se annuse manustamisel inimesele. Uuringus, milles uuriti toimet inimese kloonitud HERG-kanalile, inhibeeris rupatadiin seda kanalit kontsentratsiooni juures, mis oli 1685 korda suurem maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, mis saavutati 10 mg rupatadiini manustamisel. Desloratadiin, kõrgeima aktiivsusega metaboliit, ei omanud toimet 10 mikromolaarse kontsentratsiooni juures. Rottidega läbiviidud uuringud ravimi jaotumisest kudedes näitasid, et rupatadiin ei akumuleeru südame koesse.

Suurte annuste manustamisel (120 mg/kg/ööpäevas), mis tagas 268 korda nii suure maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), kui inimesel mõõdeti pärast terapeutilise annuse manustamist (10 mg päevas), ilmnes, et isas- ja emasrottide fertiilsus langes olulisel määral. Rottidel täheldati lootetoksilisust (kasvupeetus, ebatäielik luustumine, vähemtähtsad luustumishäired) vaid annusetasemete juures, mis olid toksilised ka emasrotile (25 ja 120 mg/kg/päevas). Annustes kuni 100 mg/kg kohta, puudub tõestus toksilisusest küülikute arengule. Annuste juures 5 mg/kg/päevas rottidel ning 100 mg/kg/päevas küülikutel, ei täheldatud kõrvaltoimete teket, kuigi maksimaalne plasma kontsentratsioon oli vastavalt 45 ja 116 korda suurem võrreldes maksimaalse plasma kontsentratsiooniga, mis mõõdeti inimesel pärast terapeutilise annuse (10 mg päevas) manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Preželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blister.

Pakendis 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

J. Uriach & Cía., S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans

Hispaania

Tel: +34 93 864 96 92

Fax: +34 93 864 66 06

e-mail aadress:corp@uriach.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

549607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Raviametis kinnitatud juunis 2014