
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rudavane, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg rupertadyny (*Rupertadinum*) w postaci rupertadyny fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletki zawiera 38 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, jasnośosiosowe tabletki o średnicy 6,35 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego nieżyty nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Zalecana dawka to 10 mg (jedna tabletki) raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rupertadyny u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Rupertadyna, 10 mg w postaci tabletek nie jest zaleca do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci w wieku od 2 do 11 lat zaleca się stosowanie doustnego roztworu rupertadyny w dawce 1 mg/ml.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, nie zaleca się obecnie stosowania tabletek zawierających 10 mg rupertadyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się przyjmowania rupatadyny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania rupatadyny z silnymi inhibitorami CYP3A4, a z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

Może być konieczne dostosowanie dawki substratów CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) i substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus, cyzapryd), ponieważ rupatadyna może zwiększać stężenia tych leków w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wpływ rupatadyny na bezpieczeństwo kardiologiczne oceniano w badaniu Thorough QT/QTc. Rupatadyna w dawce do 10 razy większej niż dawka terapeutyczna nie wywierała żadnego wpływu na EKG, dlatego nie budziła zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa kardiologicznego. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania rupatadyny u pacjentów: ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, z niewyrównaną hipokaliemią, ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii, takimi jak: klinicznie znacząca bradykardia, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

Tabletki zawierające 10 mg rupatadyny należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych). Chociaż w badaniach klinicznych nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania, nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na niewielką liczbę starszych pacjentów włączonych do badania (patrz punkt 5.2).

Informacje dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, patrz punkt 4.2.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji z rupatadyną w dawce 10 mg w postaci tabletek przeprowadzono wyłącznie u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

Wpływ innych leków na rupatadynę

Należy unikać jednoczesnego podawania rupatadyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, nefazodon), a podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (erytromycyna, flukonazol, diltiazem) należy zachować ostrożność.

Jednoczesne stosowanie rupatadyny w dawce 20 mg i ketokonazolu lub erytromycyny zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę odpowiednio 10-krotnie i 2-3-krotnie. Skojarzenie to nie miało wpływu na odstęp QT lub nasilenie reakcji niepożądanych w porównaniu z lekami podawanymi osobno.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym

Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego zwiększa 3,5-krotnie ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę. Jest to spowodowane tym, że grejpfrut posiada jeden lub więcej związków hamujących CYP3A4, przez co może zwiększać stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez CYP3A4,

takich jak rupatadyna. Ponadto zasugerowano, że grejpfrut może wpływać na systemy transportu leków jelitowych jako glikoproteina-P. W związku z tym sok grejpfrutowy nie powinien być przyjmowany jednocześnie z rupatadyną.

Wpływ rupatadyny na inne leki

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania rupatadyny z innymi metabolizowanymi lekami o wąskim zakresie terapeutycznym, ponieważ wiedza na temat wpływu rupatadyny na inne leki jest ograniczona.

Interakcje z alkoholem

Po podaniu z alkoholem, rupatadyna w dawce 10 mg miała minimalny wpływ na wyniki niektórych testów sprawności psychomotorycznej, chociaż nie różniły się one istotnie od tych wywołanych spożyciem samego alkoholu. Dawka 20 mg zwiększała zaburzenia spowodowane przyjęciem alkoholu.

Interakcje z lekami hamującymi czynność OUN (ośrodkowy układ nerwowy)

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwhistaminowych, nie można wykluczyć interakcji z lekami hamującymi czynność OUN.

Interakcje ze statynami

Podczas badań klinicznych z rupatadyną niezbyt często zgłaszano bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinaza kreatynowa). Nie jest znane ryzyko interakcji ze statynami, z których niektóre są również metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania rupatadyny ze statynami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania rupatadyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania rupatadyny w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Rupatadyna przenika do mleka zwierzęcego. Nie wiadomo, czy rupatadyna przenika do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/zrezygnować z leczenia rupatadyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią wynikające dla dziecka i korzyści z leczenia wynikające dla kobiety.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. Badania na zwierzętach wykazały znaczące obniżenie płodności przy poziomach ekspozycji wyższych niż obserwowane u ludzi przy maksymalnej dawce terapeutycznej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rupatadyna w dawce 10 mg nie miała wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na rupatadynę.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych rupatadynę, 10 mg, tabletki podawano ponad 2025 pacjentom dorosłym i młodzieży, z których 120 otrzymywało rupatadynę przez co najmniej 1 rok.

Najczęstsze działania niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych to: senność (9,5%), ból głowy (6,9%) i uczucie zmęczenia (3,2%).

Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych rupaładyną w dawce 10 mg w postaci tabletek podczas badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych była następująca:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
 - *Niezbyt często*: zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa
- Zaburzenia układu immunologicznego
 - *Rzadko*: reakcje nadwrażliwości (w tym: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)*
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
 - *Niezbyt często*: zwiększenie łaknienia
- Zaburzenia układu nerwowego
 - *Często*: senność, bóle głowy, zawroty głowy
 - *Niezbyt często*: zaburzenia zdolności skupiania uwagi
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
 - *Niezbyt często*: krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w gardle, ból jamy ustnej i gardła
- Zaburzenia żołądka i jelit
 - *Często*: suchość błony śluzowej jamy ustnej
 - *Niezbyt często*: nudności, bóle w nadbrzuszu, biegunka, niestrawność, wymioty, bóle brzucha, zaparcia
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
 - *Niezbyt często*: wysypka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
 - *Niezbyt często*: bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - *Często*: zmęczenie, astenia
 - *Niezbyt często*: zwiększone pragnienie, złe samopoczucie, gorączka, drażliwość
- Badania diagnostyczne
 - *Niezbyt często*: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie masy ciała
- Zaburzenia serca
 - *Rzadko*: tachykardia (częstoskurcz) i kołatanie serca*

* Reakcje nadwrażliwości, tachykardię i kołatanie serca zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu tabletek zawierających 10 mg rupaładyny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W badaniu klinicznym, dotyczącym bezpieczeństwa stosowanie rupatadyny w dawce dobowej 100 mg przez 6 dni, była ona dobrze tolerowana. Najczęstszym działaniem niepożądanym była senność. W przypadku przypadkowego spożycia bardzo dużych dawek należy zastosować leczenie objawowe wraz z wymaganymi działaniami wspomagającymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego.
Kod ATC: R06AX28

Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H₁. Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowany metabolit) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczyniać się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego.

W badaniach *in vitro*, rupatadyna w dużym stężeniu wykazywała właściwości hamowania degranulacji komórek tucznych, indukowanej przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamowania uwalniania cytokin, zwłaszcza TNF α (czynnika obumierania guza) przez ludzkie komórki tuczne i monocyty. Kliniczne znaczenie tych obserwacji wymaga dalszego potwierdzenia.

Badania kliniczne z udziałem ochotników (n = 375) i pacjentów (n = 2650) z alergicznym nieżytem nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie wykazały znaczącego wpływu rupatadyny w dawkach od 2 mg do 100 mg na zapis elektrokardiograficzny.

Przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną badano jako model kliniczny dla zmian pokrzywkowych, ponieważ patofizjologia leżąca u podstaw tych stanów jest podobna, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekłe chorych pacjentów. W związku z tym, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym we wszystkich chorobach pokrzywkowych, oczekuje się, że rupatadyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych zmian pokrzywkowych, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, rupatadyna skutecznie zmniejszała średnie wartości wskaźnika świądu w trakcie 4-tygodniowego okresu leczenia, w stosunku do wartości początkowej (zmiana względem wartości wyjściowej: rupatadyna 57,5%, placebo 44,9%) i zmniejszała średnią liczbę bąbli pokrzywkowych (54,3% wobec 39,7%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Rupatadyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym, z t_{max} około 0,75 godziny po przyjęciu. Średnie C_{max} wynosiło 2,6 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 10 mg oraz 4,6 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki 20 mg. Farmakokinetyka rupatadyny była liniowa w zakresie dawek pomiędzy 10 a 20 mg po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Po dawce 10 mg

raz na dobę przez 7 dni, średnie C_{max} wynosiło 3,8 ng/ml. Stężenie w osoczu zmniejszało się dwuwkładniczo, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 5,9 godziny. Stopień wiązania rupatadyny z białkami osocza wynosił 98,5-99%. Rupatadyna nigdy nie była podawana ludziom drogą dożylną, brak jest więc danych na temat jej bezwzględnej biodostępności.

Wpływ spożycia pokarmów

Spożycie pokarmu zwiększało ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) na rupatadynę o około 23%. Ekspozycja na jeden z jej aktywnych metabolitów i na główny nieaktywny metabolit była praktycznie taka sama (redukcja odpowiednio o około 5% i 3%). Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia rupatadyny w osoczu (t_{max}) wydłużył się o 1 godzinę. Przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}). Wymienione różnice nie miały znaczenia klinicznego.

Metabolizm i eliminacja

W badaniu dotyczącym wydalania u ludzi (40 mg rupatadyny znakowanej ^{14}C) 34,6% podanej radioaktywności wykryto w moczu, a 60,9% w kale pobranej w ciągu 7 dni. Rupatadyna podawana doustnie ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Ilości niezmienionej substancji czynnej znajdującej się w moczu i kale były niewielkie. Oznacza to, że rupatadyna jest prawie całkowicie metabolizowana. Aktywne metabolity desloratadyna i inne hydroksylowane pochodne stanowiły odpowiednio około 27% i 48% całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji substancji czynnych. Badania metabolizmu *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że rupatadyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 (CYP 3A4).

Szczególne grupy pacjentów

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w celu porównania wyników z młodymi osobami dorosłymi i starszymi pacjentami, wartości AUC i C_{max} dla rupatadyny były wyższe u osób w podeszłym wieku niż u młodych osób dorosłych. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem metabolizmu wątrobowego pierwszego przejścia u osób w podeszłym wieku. Różnice te nie były obserwowane w analizowanych metabolitach. Średni okres półtrwania rupatadyny u ochotników w podeszłym wieku i młodych ochotników wynosił odpowiednio 8,7 godziny i 5,9 godziny. Ponieważ te wyniki dla rupatadyny i jej metabolitów nie były istotne klinicznie, stwierdzono, że nie jest konieczne dokonywanie jakichkolwiek korekt przy stosowaniu dawki 10 mg u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rupatadyna w dawce ponad 100-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna (10 mg) nie wydłużała ani odstępu QTc ani zespołu QRS, a także nie powodowała arytmii u różnych gatunków zwierząt, takich jak szczury, świnki morskie i psy. Rupatadyna i jeden z jej głównych, aktywnych metabolitów u człowieka, 3-hydroksydesloratadyna, w stężeniach co najmniej 2000 razy większych niż C_{max} występujące u ludzi po podaniu dawki 10 mg, nie wpłynęły na potencjał czynnościowy we włóknach Purkiniego izolowanych z serca psa. W badaniu oceniającym wpływ na sklonowany ludzki kanał HERG, rupatadyna hamowała ten kanał w stężeniu 1685 razy większym niż C_{max} otrzymane po podaniu 10 mg rupatadyny. Desloratadyna, metabolit o największej aktywności, w stężeniu 10 mikromoli nie wywierała takiego wpływu. Badania dystrybucji tkankowej u szczurów ze znakowaną radioaktywnie rupatadyną wykazały, że rupatadyna nie kumuluje się w tkance serca.

U szczurów wystąpiła istotna redukcja płodności u samców i samic po podaniu dużej dawki wynoszącej 120 mg/kg mc./dobę, uzyskując C_{max} 268 razy większe niż oznaczane u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej (10 mg/dobę). Toksyczny wpływ na płód (opóźnienie wzrostu, niepełne kostnienie, niewielkie wady kośćca) obserwowano u szczurów tylko w zakresie dawek toksycznych dla matek (25 i 120 mg/kg mc./dobę). U królików nie stwierdzono dowodów toksyczności rozwojowej

przy dawkach do 100 mg/kg. Dawka niepowodująca szkodliwego wpływu na rozwój potomstwa wynosiła 5 mg/kg mc./dobę u szczurów i 100 mg/kg mc./dobę u królików, po której uzyskano odpowiednio C_{max} 45 i 116 razy większe niż zmierzone u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej (10 mg/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Skrobia żelowana, kukurydziana
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera: 15, 20, 30, 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**