

1. **ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

Rupafin/Рупафин 10 mg, таблети

2. **КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Една таблета содржи: 10 mg рупатидин (во форма на фумарат)

Експципиенси со познат ефект: сахароза 57.57 mg (во форма на лактоза монохидрат).

За целата листа на експципиенси, видете дел 6.1.

3. **ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**

Таблета.

Округла таблета со светла боја на праска.

4. **КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**

4.1 **Терапевтски индикации**

Лекот Rupafin/Рупафин 10 mg, таблети е индициран за симптоматски третман на:

- Алергиски ринитис кај возрасни пациенти и адолесценти (на возраст над 12 години)
- Уртикарија кај возрасни пациенти и адолесценти (на возраст над 12 години)

4.2 **Дозирање и начин на апликација**

Возрасни пациенти и адолесценти (на возраст над 12 години)

Препорачана доза е една таблета (10 mg), еднаш на ден, со или без храна.

Постари пациенти

Лекот Rupafin/Рупафин 10 mg, таблети треба внимателно да се употребува кај постари лица (видете дел 4.4).

Педијатриски пациенти

Овој медицински производ не се препорачува за употреба кај деца на возраст под 12 години.

Кај педијатриските пациенти на возраст од 2 до 11 години се препорачува употреба на фармацевтската форма рупатидин 1 mg/ml, перорален раствор.

Пациенти со ренална или хепатална инсуфициенција

Нема клиничко искуство со употреба на RUPAFIN кај пациенти со ренална или хепатална инсуфициенција и заради тоа не се препорачува употреба на лекот кај оваа група на пациенти.



4.3 **Контраиндикации**

Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

4.4 **Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Не се препорачува истовремена употреба на рупатидин и сок од цитруси (видете дел 4.5).

Треба да се избегнува истовремена употреба на рупатидин и потентни инхибитори на CYP3A4 а при ко-администрација со умерени инхибитори на CYP3A4 потребна е зголемена претпазливост (видете дел 4.5).

Рупатидин може да ја зголеми плазматската концентрација на осетливите супстрати на CYP3A4 (на пр. симвастатин, ловастатин) и на CYP3A4 супстратите со тесен терапевтски индекс (на пр. циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, цисаприд) и заради тоа, при конкомитантна употреба, можно е да е потребно прилагодување на дозата на овие лекови (видете дел 4.5).

Ефектот врз срцевата функција и безбедноста од употреба на рупатидин 10 mg таблети биле проценети во темелни "Thorough QT/QTc" студија кај возрасни пациенти. Рупатидин применет во дози до 10 пати повисоки од терапевтската доза не предизвикал промени на електрокардиографските наоди и нема несакани ефекти врз срцевата функција. И покрај тоа, рупатидин треба внимателно да се употребува кај пациенти со позната пролонгација на QT интервалот, пациенти со некоригирана хипокалиемија, лица со присутна проаритмија (како клинички сигнификантна брадикардија, акутна миокардијална исхемија).

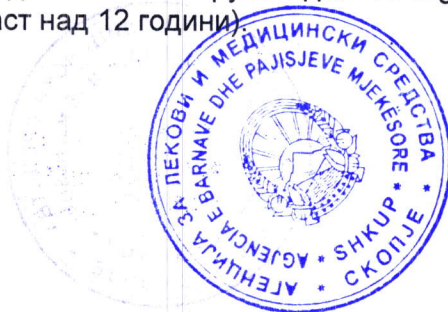
Лекот треба внимателно да се применува кај постари пациенти (лица на возраст ≥ 65 години). За време на клиничките студии не биле регистрирани разлики во ефикасноста или безбедноста од употреба кај постарата популација на пациенти; и покрај тоа, бидејќи бројот на постари испитаници вклучени во клиничките студии бил мал не може да се исклучи потенцијалниот ризик од поголема сензитивност на лекот кај некои припадници на оваа популациона група (видете дел 5.2).

За употребата кај деца на возраст под 12 години и кај пациенти со ренално или хепатално оштетување, видете дел 4.2.

Овој медицински производ содржи лактоза монохидрат; пациентите со ретки наследни проблеми во однос на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефицит или глукозо/галактозна малапсорбција не може да го употребуваат лекот.

4.5 **Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција**

Студии за интеракција се изведени само со рупатидин 10 mg таблети кај возрасни пациенти и адолесценти (возраст над 12 години).



Ефекти на другите лекови врз рупатадин

Треба да се избегнува ко-администрација со силни СYP3A4 инхибитори (на пр. итраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, ХИВ протеаза инхибитори, кларитромицин, нефазодон, а при истовремена употреба со умерени СYP3A4 инхибитори (еритромицин, флуконазол, дилтиазем) потребна е зголемена претпазливост.

Конкомитантната администрација на рупатадин 20 mg и кетоназол или еритромицин ја зголемува системската изложеност на рупатадин за 10 пати и 2-3 пати соодветно. Овие модификации не биле асоцирани со ефекти врз QT интервалот или со пораст на несаканите дејства споредено со монотерапијата со секој од лековите.

Интеракции со цитруси: истовремената употреба на сок од цитруси и рупатадин 10 mg таблети, резултирало со 3.5 - кратен пораст на системската изложеност на рупатадин. Сокот од цитруси не треба истовремено да се применува.

Ефекти на рупатадин врз други лекови

Потребна е претпазливост при ко-администрација на рупатадин со други лекови со тесен терапевтски прозорец бидејќи достапни се ограничени податоци за ефектот на рупатадин врз другите лекови.

Интеракција со алкохол: при ко-администрација со алкохол на рупатадин 10 mg таблети биле регистрирани маргинални промени во резултатите на некои од тестовите за психомоторни перформанси кои не се разликувале значајно од ефектите забележани при внес само на алкохол.

Рупатадин во доза од 20 mg ја потенцира штетата предизвикана од внесот на алкохол.

Интеракција со депресиви на ЦНС: како и со останатите антихистаминици, не може да се исклучи ризикот од интеракција со депресивите на ЦНС.

Интеракција со статини: за време на клиничките студии со рупатадин повремено е забележан асимптоматски пораст на СРК. Не е познат ризикот од интеракција со статини, од кои некои исто така се метаболизираат преку цитохром P450 СYP3A4. Заради тоа, при ко-администрација на рупатадин и овие статини потребно е да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Достапни се ограничени податоци за употреба на рупатадин за време на бременост. Податоците од анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрио-феталниот развој, партусот или постпарталниот развој (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост за време на бременост се препорачува да се избегнува примена на рупатадин.

Доење

Рупатадин се излучува во млекото кај животни; нема податоци дали лекот се излучува во млекото кај луѓе.

За време на доење, треба да се однесе одлука за прекин на доењето или провремен/траен прекин на третманот земајќи ја притоа користа од доењето за новороденото наспроти потребата на мајката од терапијата.



Плодност

Нема клинички податоци за ефектот врз плодноста. Анималните студии укажуваат на значајна редукција на плодноста при примена на дози повисоки од максималната дозволена терапевтска доза за луѓе (видете дел 5.3).

4.7 **Ефекти врз способноста за возење и управување со машини**

Рупатадин 10 mg не влијае врз способноста за возење и управување со машини. И покрај тоа, додека не се види индивидуалната реакција на пациентот кон лекот, се препорачува посебна претпазливост при возење и управување со машини.

4.8 **Несакани дејства**

Во клиничките студии за рупатадин 10 mg, таблети биле вклучени 2025 возрасни пациенти и адолесценти на возраст над 12 години од кои 120 пациенти примале рупатадин во временски период од најмалку година дена

Најчести регистрирани несакани ефекти за време на контролираните клинички студии биле сомнолентност (9.5%), главоболка (6.9%) и замор (3.2%).

Повеќето од пријавените несакани дејства за време на клиничките испитувања со рупатадин биле со слаб до умерен интензитет и не наложувале потреба од прекин со терапијата.

Според фреквенцијата на јавување несаканите ефекти биле прикажани како:

- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Повремени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Фреквенциите на јавување на несаканите дејства регистрирани кај пациентите третирани со рупатадин 10 mg, таблети за време на клиничките студии се прикажани подолу:

Инфекции и инфестации

- Повремени: фарингитис, ринитис

Нарушувања на имуниот систем

- Ретки: хиперсензитивни реакции (вклучително анафилактична реакција, ангиоедем и уртикарија)*

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- Повремени: зголемен апетит

Нарушувања на нервиот систем

- Чести: сомнолентност, главоболка, вртоглавица
- Повремени: нарушувања во вниманието

Нарушувања на срцето

Ретки: тахикардија и палпитации*

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- Повремени: епистакса, сувост на назалната слузница, кашлица, суво грло, орофарингеална болка.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

- Чести: сува уста



- Повремени: науzea, горна абдоминална болка, дијареа, диспепсија, повраќање, абдоминална болка, констипација.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Повремени: исип

Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво

- Повремени: болка во грбот, артралгија, мијалгија.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација

- Чести: слабост, астенија.
- Повремени: жед, општа слабост, пирексија, иритабилност.

Лабораториски анализи

- Повремени: зголемено плазматско ниво на креатин фосфокиназа, зголемено ниво на аланин аминотрансфераза, зголемено ниво на аспартат аминотрансфераза, абнормални наоди на функционалните хепатални тестови, зголемена телесна тежина.

* по пуштањето на лекот Рупатадин 10 mg, таблети во промет пријавена е појава на тахикардија, палпитации и реакции на преосетливост (вклучително анафилактична реакција, ангиоедем и уртикарија) *

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства – МАЛМЕД, (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема пријавени случаи на предозирање кај возрасни пациенти и деца. Во клиничка студија за безбедност од употреба, апликацијата на рупатадин во дневна доза од 100 mg во текот на 6 дена била добро поднесена. Најчесто несакано дејство било сомнолентност.

При случаен внес на многу високи дози треба да се примени симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамиски особини

Фармакотерапевтска група: други антихистаминици за системска употреба, АТС код: R06A X28.

Рупатадин е антихистаминик од втора генерација, антагонист на хистаминот со долготраен ефект со селективна, антагонистичка активност кон периферните H₁ рецептори. Некои од метаболитите на рупатадин (деслоратадин и неговите хидроксилни метаболити) ја задржуваат антихистаминската активност и можат делумно да придонесат за вкупниот фармаколошки ефект на лекот.



Во *in vitro* испитувањата со примена на високи концентрации на рупатадин била забележана инхибиција на дегранулацијата на маст клетките индуцирана од имунолошки и не-имунолошки фактори како и на ослободувањето на цитокини (особено на $TNF\alpha$) во маст клетките и моноцитите кај луѓе. Во иднина треба да се утврди клиничката релевантност на овие експериментални податоци.

Клиничките студии спроведени кај доброволци ($n=375$) и пациенти ($n=2650$) со алергиски ринитис и хронична идиопатска уртикарија не покажале сигнификантно влијание врз електрокардиограмскиот наод по апликација на рупатадин таблети во дози со опсег од 2 mg до 100 mg.

Како клинички модел за проценка на ефикасноста на анти- H_1 лековите во третман на сите состојби на уртикарија била употребена хроничната идиопатска уртикарија бидејќи основната патофизиологија на сите овие состојби е слична без разлика на етиологијата а овие хронични пациенти може полесно да се регрутираат во клиничките студии.

Уртикаријата е нарушување во кое се вклучени маст клетките а хистаминот и останатите медијатори (PAF и цитокините) се главните посредници во развојот на уртикаријалните промени. Рупатадин го блокира ослободувањето на хистамин и другите медијатори на инфламација и според препораките на клиничките водичи се очекува да доведе до ефикасна редукција на симптомите на сите состојби на уртикарија (покрај на хроничната идиопатска уртикарија).

Во плацебо-контролирана студија спроведена кај пациенти со хронична идиопатска уртикарија, по 4 недели терапија била забележана ефикасност на рупатадин наспроти плацебо во: редукција на средната вредност за процентуалното намалување на пруритусот во однос на почеток на третманот (промена наспроти почетната вредност: рупатадин 57.5%, плацебо 44.9%) и во редукција на средниот број на уртики (54.3% нс 39.7%).

5.2

Фармакокинетски особини

Ресорпција и биорасположивост

По перорална апликација, рупатадин брзо се ресорбира а t_{max} е околу 0.75 часа.

По перорална апликација на единечни дози од 10 mg и 20 mg средните вредности за C_{max} изнесувале 2.6 ng/ml и 4.6 ng/ml, соодветно.

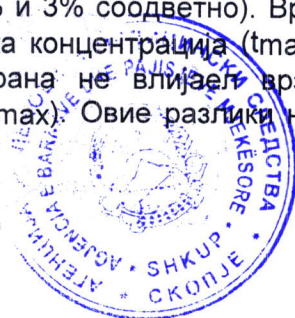
Фармакокинетиката на рупатадин е линеарна по апликација на единечни и повеќекратни дози во опсег од 10 до 20 mg. По апликација на доза од 10 mg, еднаш на ден, во текот на 7 дена средната вредност за C_{max} изнесувала 3.8 ng/ml. Плазматската концентрација бележи би-експоненцијален пад со средно вполувреме на елиминација од 5.9 часа. Рупатадин во голем процент се врзува за плазматските протеини (98.5- 99%).

Рупатадин никогаш не е аплициран интравенски кај хумана популација и заради тоа нема податоци за неговата апсолутна биорасположивост.

Ефекти на внесот на храна

Внесот на храна ја зголемува системската изложеност (AUC) на рупатадин за околу 23%. Експонираноста на еден од активните метаболити и на главниот неактивен метаболит е скоро иста (редукција од околу 5% и 3% соодветно). Времето потребно за постигнување на максималната плазматска концентрација (t_{max}) на рупатадин било продолжено за 1 час. Внесот на храна не влијае врз вредноста на максималната концентрација во плазмата (C_{max}). Овие разлики немале клиничка значајност.

Метаболизам и елиминација



Во студија за елиминација кај луѓе (40 mg на ¹⁴C-рупатадин), 34.6% аплицираната радиоактивност биле регистрирани во урината а 60.9% во фецесот во текот на 7 дена. По перорален внес, рупатадин подлежи на значаен пре-системски метаболизам. Во урината и фецесот биле детектирани незначајни количини на непроменета активна супстанција што укажува дека лекот подлежи на речиси целосен метаболизам. Активните метаболити деслоратадин и другите хидроксилирани деривати опфаќаат околу 27% и 48%, соодветно, од вкупната системска изложеност на активни супстанции. Податоците од *in vitro* студиите за биотрансформација спроведени врз хумани хепатални микроозми укажуваат дека рупатадин воглавно се метаболизира преку ензимите на цитохром P450 (CYP 3A4).

Посебни групи на пациенти

Во студија спроведена за споредба на резултатите кај млади возрасни и постари пациенти, со вклучени здрави доброволци било утврдено дека вредностите за AUC и C_{max} на рупатадин се повисоки кај постари споредено со млади возрасни лица. Овој ефект најверојатно е поврзан со намалениот метаболизам на прво минување низ хепарот кај постарите лица. При анализа на метаболитите не биле забележани овие разлики. Средното полувреме на елиминација на рупатадин изнесувало 8.7 часа кај постарите и 5.9 часа кај помладите доброволци. Овие резултати за рупатадин и неговите метаболити немаат клиничка значајност и заради тоа, утврдено е дека нема потреба од прилагодување на дозата при примена на доза од 10 mg кај постари лица.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не укажуваат на посебни штетни ефекти врз луѓе врз основа на конвенционалните студии за безбедност од употреба, токсичност при повеќекратно дозирање, генотоксичност и канцерогеност.

Апликацијата на рупатадин во дози повеќе од 100 пати повисоки од клиничката препорачана доза кај возрасни (10 mg) не резултирала со продолжување на QTc или QRS интервалот кај различни видови на експериментални животни (стаорци, гвинејски прасиња и кучиња) ниту пак предизвикала аритмија.

Рупатадин и еден од неговите главни активни метаболити кај луѓе, 3-хидроксидеслоратадин, не влијаеле врз срцевиот акционен потенцијал на изолирани пуркиниевы влакна од куче во концентрации за најмалку 2000 пати повисоки од C_{max} која се постигнува кај луѓе по внес на доза од 10 mg. Во студија за проценка на ефектот врз клониран хуман HERG канал, рупатадин довел до инхибиција на каналот по примена на концентрација за 1685 пати повисока од C_{max} која се постигнува кај луѓе по внес на доза од 10 mg. Студиите за ткивна дистрибуција спроведени кај стаорци со употреба на рупатадин маркиран со радиоактивна супстанција покажале дека лекот не се акумулира во срцевото ткиво.

Кај стаорци по примена на висока доза од 120 mg/kg/ден и постигнување на C_{max} за 268 пати повисока од C_{max} измерена кај луѓе по внес на терапевтска доза од 10 mg/ден била регистрирана сигнификантна редукација на плодноста (и кај машките и кај женските примероци).

Фетална токсичност (одложување на растот, нецелосна калцификација, минорни скелетни промени) кај стаорци била пријавена само при внес на дози токсични за мајката (25 и 120 mg/kg/ден). Не биле регистрирани токсични ефекти врз развојот при употреба на дози до 100 mg/kg кај зајаци. Концентрациите при кои немало статистички сигнификантни разлики во фреквенцијата или интензитетот на било кои несакани ефекти врз развојот (developmental No Adverse Effect Levels) изнесувале 5 mg/kg/ден кај стаорци и 100 mg/kg/ден кај зајаци со постигнати C_{max} за 45 и 116 пати повисоки, соодветно, од C_{max} измерена кај луѓе по внес на терапевтска доза

од 10 mg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

- прежелатинизиран скроб
- микрокристална целулоза
- црвен железен оксид (E-172)
- жолт железен оксид (E-172)
- лактоза монохидрат
- магнезиум стеарат

6.2 Инкопатибилности

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Чувајте го лекот во оригиналното пакување заштитен од светлина.

6.5 Изглед и содржина на пакување

PVC/PVDC/алуминиумски блистер.
Достапни се пакувања со 10 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на употребените медицински производи или отпадниот материјал

Нема посебни препораки.

Неупотребениот лек се уништува согласно локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје
Ул.Јордан Мијалков бр.48-1/1-2
1000 Скопје
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2021



