

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rupatadine Bluefish, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg rupatadyny (*Rupatadinum*) w postaci rupatadyny fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletką zawiera 60 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane, gładkie po obu stronach tabletki o barwie jasnołososiowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej 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 wynosi 10 mg (jedna tabletką) raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Rupatadine Bluefish u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rupatadine Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci w wieku od 2 do 11 lat zaleca się stosowanie rupatadyny w postaci roztworu doustnego 1 mg/ml.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rupatadine Bluefish 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 podawania rupatadyny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania rupatadyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, a podczas równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Konieczne może być dostosowanie dawki substancji, które są substratami izoenzymu CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) oraz substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami dla izoenzymu CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, cyzapryd), ponieważ rupatadyna może zwiększać stężenie tych leków w osoczu (patrz punkt 4.5).

Bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania rupatadyny było oceniane w badaniu thorough QT/QTc study. Rupatadyna w dawce do 10 razy większej, niż dawka terapeutyczna nie wywierała wpływu na wynik zapisu EKG, i w związku z tym, kardiologiczne bezpieczeństwo jej stosowania nie budzi zastrzeżeń. Jednak, rupatadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, u pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią, u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii, takimi, jak klinicznie znacząca bradykardia, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

Rupatadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starsi). Choć w badaniach klinicznych nie stwierdzono ogólnej różnicy w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania, nie można wykluczyć występowania zwiększonej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na niewielką liczbę pacjentów w podeszłym wieku włączonych do badania (patrz punkt 5.2).

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

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej w produkcie leczniczym Rupatadine Bluefish, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na rupatadynę

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

Jednoczesne stosowanie rupatadyny w dawce 20 mg z ketokonazolem lub erytromycyną zwiększa narażenie ogólnoustrojowe na rupatadynę, odpowiednio 10-krotnie i 2-3-krotnie. Zmiany te nie są związane z wpływem na odstęp odcinka QT lub ze zwiększeniem działań niepożądanych, w porównaniu do sytuacji, gdy te leki są podawane oddzielnie.

Interakcja z sokiem grejpfrutowym:

Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego zwiększa 3,5-krotnie ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę. Nie należy stosować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

Wpływ rupatadyny na inne leki

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania rupatadyny z innymi metabolizowanymi lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, gdyż wiedza dotycząca wpływu rupatadyny na te leki jest ograniczona.

Interakcja z alkoholem:

Po podaniu alkoholu, rupatadyna w dawce 10 mg miała minimalny wpływ na wyniki niektórych testów sprawności psychoruchowej, chociaż nie różniły się one istotnie od obserwowanych po podaniu samego alkoholu. Dawka 20 mg nasilała zaburzenia spowodowane przyjęciem alkoholu.

Interakcje z lekami hamującymi czynność OUN (ośrodkowy układ nerwowy):

Tak 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 (fosfokinazy kreatynowej). Nie jest znane ryzyko interakcji ze statynami, z których niektóre są również metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 układu cytochromu P450. Z tego powodu, rupatadynę należy stosować z ostrożnością, jeśli jest podawana jednocześnie ze statynami.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z rupatadyną przeprowadzono wyłącznie u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania rupatadyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania rupatadyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. Badania na zwierzętach wykazały znaczące zmniejszenie płodności przy poziomach narażenia większych niż obserwowane u ludzi po podaniu maksymalnej dawki leczniczej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pojedyncza dawka 10 mg rupatadyny nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn, dopóki nie zostanie ustalona indywidualna reakcja pacjenta na rupatadynę.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych rupatadyna w dawce 10 mg była stosowana u ponad 2025 pacjentów, a 120 z tych pacjentów stosowało rupatadynę przez co najmniej rok.

Najczęściej występujące działania niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych, to:

senność (9,5%), bóle głowy (6,9%) i uczucie zmęczenia (3,2%). Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych było łagodnych do umiarkowanych i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych rupatadyną w trakcie 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, ból głowy, zawroty głowy
 - Niezbyt często: zaburzenia zdolności skupiania uwagi
- Zaburzenia serca
 - Rzadko: tachykardia i kołatanie serca*
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
 - Niezbyt często: krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w gardle, bole jamy ustnej i gardła
- Zaburzenia żołądka i jelit
 - Często: suchość w jamie ustnej
 - Niezbyt często: nudności, bole 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, bole stawów, bóle mięśni
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - Często: uczucie zmęczenia, 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.

* po wprowadzeniu do obrotu rupatadyny zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, tachykardii i kołatania serca

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 181 C, 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. Podczas badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, rupatadyna podawana w dawce 100 mg na dobę przez 6 dni była dobrze tolerowana. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była senność. W razie przypadkowego zażycia bardzo dużych dawek należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego, kod ATC: R06A X28.

Mechanizm działania

Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H_1 . Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowane metabolity) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczyniać się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że rupatadyna w dużym stężeniu hamuje degranulację komórek tucznych, indukowaną przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamuje uwalnianie cytokin, zwłaszcza TNF α (czynnika obumierania guza), przez ludzkie komórki tuczne i monocyty. Kliniczne znaczenie tych obserwacji wymaga dalszego potwierdzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną badano jako kliniczny model zmian pokrzywkowych, ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekłe chorych pacjentów. Ze względu na to, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie wszystkich chorób pokrzywkowych, można oczekiwać, że rupatadyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych zmian pokrzywkowych, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, rupatadyna była skuteczna w zmniejszaniu średnich wartości wskaźnika świądu po 4 tygodniach leczenia, w stosunku do wartości początkowej (zmiana w stosunku do wartości początkowej: rupatadyna 57,5%, placebo 44,9%) oraz zmniejszaniu średniej liczby bąbli pokrzywkowych (54,3% w porównaniu z 39,7%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym rupatadyna jest szybko wchłaniana, a t_{max} występuje około 0,75 godziny po podaniu. Po jednorazowym, doustnym podaniu dawki 10 mg, średnie C_{max} wynosiło 2,6 ng/ml, a po jednorazowym, doustnym podaniu dawki 20 mg - 4,6 ng/ml. Farmakokinetyka rupatadyny była liniowa w zakresie dawek od 10 do 20 mg po podaniu jednorazowym i wielokrotnym. Po podaniu

dawki 10 mg raz na dobę przez 7 dni, średnie C_{max} wynosiło 3,8 ng/ml. Stężenie w osoczu zmniejszało się dwuwykładniczo, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 5,9 godziny. Stopień wiązania rupatadyny z białkami osocza wynosił 98,5-99%.

Rupatadyny nigdy nie podawano u ludzi dożylnie i nie ma danych dotyczących bezwzględnej dostępności biologicznej rupatadyny.

Wpływ spożywania pokarmu

Spożywanie pokarmu zwiększało ogólnoustrojową ekspozycję (AUC) na rupatadynę o około 23%. Ekspozycja na jeden z jej aktywnych metabolitów i na główny nieaktywny metabolit była praktycznie taka sama (zmniejszenie odpowiednio o około 5% i 3%). Czas, po którym wystąpiło maksymalne stężenie rupatadyny w osoczu (t_{max}) wydłużył się o 1 godzinę. Spożywanie pokarmu nie miało wpływu na maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}). Te różnice nie miały znaczenia klinicznego.

Metabolizm i eliminacja

W badaniu dotyczącym wydalania leku u ludzi (40 mg rupatadyny znakowanej ^{14}C) 34,6% radioaktywności wykryto w moczu, a 60,9% w kale w ciągu 7 dni. Rupatadyna podawana doustnie podlega w znaczącym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. W moczu i w kale stwierdzano nieznaczne ilości niezmienionej substancji czynnej. Oznacza to, że rupatadyna jest niemal całkowicie metabolizowana. Aktywne metabolity, desloratadyna i inne hydroksylowane pochodne, stanowiły odpowiednio 27% i 48% całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej substancji czynnej. 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, przeprowadzonym w celu porównania wyników u młodych osób dorosłych oraz u osób w podeszłym wieku, wartości AUC i C_{max} dla rupatadyny u osób w podeszłym wieku były większe niż u osób młodszych. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszonym wątrobowym metabolizmem pierwszego przejścia u osób w podeszłym wieku. Różnice te nie były obserwowane w przypadku metabolitów. Średni okres półtrwania eliminacji rupatadyny u ochotników w podeszłym wieku i młodych ochotników wynosił odpowiednio 8,7 godz. i 5,9 godz. W związku z tym, że wyniki dla rupatadyny i jej metabolitów nie miały znaczenia klinicznego, stwierdzono, że nie jest konieczne dostosowanie dawki, jeśli osoby w podeszłym wieku przyjmują dawkę 10 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U różnych gatunków zwierząt, takich jak szczury, świnki morskie i psy, rupatadyna w dawce ponad 100 razy większej niż zalecana dawka kliniczna (10 mg) nie powodowała wydłużenia odstępu QTc ani QRS i nie powodowała zaburzeń rytmu serca. 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 wpływały na potencjały czynnościowe we włóknach Purkiniego izolowanych z serca psa. W badaniu oceniającym wpływ na sklonowany ludzki kanał potasowy kodowany przez gen HERG stwierdzono, że rupatadyna w stężeniu 1685 razy większym niż C_{max} występujące po podaniu 10 mg rupatadyny blokowała ten kanał. Desloratadyna, metabolit o największej aktywności, w stężeniu 10 mikromoli nie wywierała działania. Badania dotyczące dystrybucji tkankowej u szczurów, przeprowadzone z zastosowaniem rupatadyny znakowanej radioaktywnie wykazały, że rupatadyna nie kumuluje się w tkance serca.

U szczurów, po podaniu dużej dawki wynoszącej 120 mg/kg mc. na dobę, po której C_{max} było 268 razy większe niż oznaczane u ludzi po podaniu dawki leczniczej (10 mg/dobę), występowało

znaczące zmniejszenie płodności u samców i samic. Toksyczność dla płodu (opóźnienie wzrostu, niecałkowite kostnienie, niewielkie wady kośćca) była zgłaszana u szczurów tylko po podaniu dawek toksycznych dla matek (25 i 120 mg/kg mc. na dobę). U królików, po podaniu dawek do 100 mg/kg mc., nie obserwowano dowodów na toksyczny wpływ na rozwój potomstwa. Dawka, która nie powodowała szkodliwego wpływu na rozwój potomstwa, wynosiła 5 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 100 mg/kg mc. na dobę u królików. Po zastosowaniu tych dawek uzyskano C_{max} odpowiednio 45 i 116 razy większe niż oznaczane u ludzi po podaniu dawki leczniczej (10 mg/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku..

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24289

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.09.2017

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

30.10.2020