

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rupatadine Genoptim, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg rupatadyny (*Rupatadinum*) w postaci rupatadyny fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 38 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe tabletki o barwie jasnołososiowej i średnicy 6,35 mm.

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

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Rupatadyna w dawce 10 mg w postaci tabletek nie jest zalecana 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, obecnie nie zaleca się stosowania rupatadyny u tych pacjentów.

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/QTs. Rupatadyna w dawce do 10 razy większej niż dawka terapeutyczna nie wywierała wpływu na zapis EKG, i w związku z tym nie budzi ona zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w stosunku do serca. Jednak rupatadynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu odcinka 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). Chociaż 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 Rupatadine Genoptim, 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

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

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.

Stosowanie rupatadyny w dawce 20 mg jednocześnie z ketokonazolem lub erytromycyną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę, odpowiednio 10-krotnie i 2-3-krotnie. Zmiany te nie są związane z wpływem na odstęp QT lub ze zwiększeniem działań niepożądanych, w porównaniu do sytuacji, gdy te leki były stosowane 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 z alkoholem, 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; niektóre z nich są również metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 układu cytochromu P450. Z tego powodu, rupatadynę należy stosować z ostrożnością, jeśli jest podawana jednocześnie ze statynami.

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 leczenie rupatadyną biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikających 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 po narażeniu większym niż obserwowane u ludzi po podaniu maksymalnej dawki leczniczej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rupatadine Genoptim w dawce 10 mg nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn należy zachować ostrożność, 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 dorosłych i młodzieży, 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 zmęczenie (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 dawce 10 mg w postaci tabletek 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, bóle jamy ustnej i gardła
- Zaburzenia żołądka i jelit
 - *Często*: suchość w jamie 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.

* po wprowadzeniu do obrotu rupertadyny 10 mg w postaci tabletek zgłaszano przypadki tachykardii, kołatania serca i reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki).

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Podczas badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, rupertadyna 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 ogólnego, kod ATC: R06A X28.

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.

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.

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 dostępność biologiczna

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 nieznaczące 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 PH 102
Skrobia żelowana, kukurydziana
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
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 przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają: 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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24935

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.10.2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2020