

## 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 57.57 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)

Soovitatav 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. 2...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 toimeaine 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 rupertadiin võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Rupertadiini ohutust südamele hinnati põhjalikus QT/QTc- uuringus. Terapeutilisest annusest 10 korda suurem rupertadiini 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 rupertadiini manustada siiski ettevaatusega.

Rupertadiini 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 rupertadiini 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 rupertadiini tablettidega on teostatud vaid täiskasvanutel ja noorukitel (üle 12-aasta vanused).

##### ***Teiste ravimite toimed rupertadiinile***

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 rupertadiini samaaegne manustamine koos ketokonasooli või erütromütsiiniga suurendab rupertadiini 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 rupertadiini süsteemset imendumist 3,5 korda. Seetõttu ei ole greipimahla soovitatav kasutada samaaegselt rupertadiiniga.

##### ***Rupertadiini toimed teistele ravimitele***

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

##### **Koostoimed alkoholiga:**

Pärast alkoholi manustamist põhjustas 10 mg-ne rupertadiini 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 manustakse 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 käsitsemise võimele. Siiski tuleb olla ettevaatlik enne autojuhtimist või masinate käsitsemist, 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 ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on järgmised:

#### Infektsioonid ja infestatsioonid:

*Aeg-ajalt:* Farüngiit, riniit.

#### Immuunsüsteemi häired:

*Harv:* Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem ja urtikaaria)\*.

#### 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, kõha, 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, astenia.

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

#### Uuringud:

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

\*tahhükardiast ja südamepekslemisest ning ülitundlikkusreaktsioonidest (sh anafülaatilised reaktsioonid, angioödem ja urtikaaria) on teatatud turuletulekujärgselt rupatadiini 10 mg tablettide kasutamisel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **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 H<sub>1</sub>-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 elektrokardiogrammidele.

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 biekspponentsiaalset 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  $^{14}C$ -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 süsteemsel manustatud toimeainest. *In vitro* metabolismi uuringud inimese maksa mikroosoomides 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. Rupertadiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg eakatel ja noortel vabatahtlikel oli vastavalt 8,7 tundi ja 5,9 tundi. Kuna need tulemused rupertadiini ja selle metaboliitide kohta ei ole kliinilise tähtsusega, võib järeldada, et 10 mg-se annuse puhul ei ole eakatel rupertadiini annuse kohandamine vajalik.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Rupertadiini soovitatud annusest (10 mg) rohkem kui 100 korda suurem annus ei pikendanud QTc- ega QRS-intervalli ja ei põhjustanud arütmiat erinevat liiki loomadelt nagu rotid, merisead ja koerad. Rupertadiin 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 rupertadiin seda kanalit kontsentratsiooni juures, mis oli 1685 korda suurem maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, mis saavutati 10 mg rupertadiini manustamisel. Desloratadiin, kõrgeima aktiivsusega metaboliit, ei omanud toimet 10 mikromolaarse kontsentratsiooni juures. Rottidega läbiviidud uuringud ravimi jaotumisest kudedes näitasid, et rupertadiin 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), ilmnis, et isas- ja emasrottide fertiilsus langes olulisel määral. Rottidel täheldati lootetoksilisust (kasvupeetus, ebatäielik luustumine, vähemtähtsad luustumishäired) vaid annusetasemetes 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**

Prežlatiniseeritud maisitärklis  
Mikrokristalliline 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 y Compañía., 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**

juuni 2018