ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РУПАФІН

(RUPAFIN)

Склад:

діюча речовина: рупатадину фумарат;

1 таблетка містить рупатадину фумарату 12,8 мг, що відповідає 10 мг рупатадину;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; целюлоза мікрокристалічна; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172); магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, світлого рожево-помаранчевого кольору, без маркування.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Інші антигістамінні препарати для системного застосування. Рупатадин. Код АТХ R06A X28.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Рупатадин належить до другого покоління антигістамінних препаратів і є антагоністом гістаміну тривалої дії з вибірковою периферичною антагоністичною активністю до H_1-рецепторів. Деякі з його метаболітів (дезлоратадин і його гідроксильовані метаболіти) зберігають антигістамінну активність і можуть частково робити свій внесок до загальної ефективності препарату.

Дослідження рупатадину *in vitro* у високій концентрації показали гальмування дегрануляції опасистих клітин, спричинене імунологічними і неімунологічними подразниками, а також вихід цитокінів, зокрема TNF_a, із опасистих клітин і моноцитів людини. Клінічне значення спостережуваних експериментальних даних ще тільки належить підтвердити.

Під час клінічних досліджень застосування рупатадину у дозі від 2 мг до 100 мг у добровольців (n = 375) та пацієнтів (n = 2650) з алергічним ринітом та хронічною ідіопатичною кропив’янкою не було виявлено значного впливу препарату на результати

електрокардіографічного дослідження.

Хронічна ідіопатична кропив'янка досліджувалась в умовах клінічної моделі захворювання, оскільки, незважаючи на етіологію, патофізіологія захворювання залишається такою ж, а також тому що в перспективі пацієнтів із хронічною формою буде легше залучити до участі у дослідженні. Через те що вивільнення гістаміну є причинним фактором усіх проявів кропив'янки, очікується ефективність рупатадину при проведенні симптоматичної терапії хронічної ідіопатичної кропив'янки та інших проявів кропив'янки, як це вказано у клінічних настановах.

Під час плацебо-контрольованих досліджень хронічної ідіопатичної кропив'янки рупатадин ефективно знижував середній бал симптомів (зниження порівняно із початковими показниками: рупатадин – 57,5 %, плацебо – 44,8 %) та середню кількість висипань (54,3 % порівняно з 39,7 %) через чотири тижні лікування.

Фармакокінетика

Абсорбція і біологічна доступність

Рупатадин швидко всмоктується після перорального прийому, t_{max} становить приблизно 0,75 години після прийому таблетки. Середня C_{max} становила 2,6 нг/мл після одноразового прийому пероральної дози 10 мг і 4,6 нг/мл після одноразового перорального прийому дози 20 мг. Фармакокінетика рупатадину була лінійною для доз від 10 до 20 мг. Після прийому дози 10 мг один раз на добу протягом 7 днів середня C_{max} становила 3,8 нг/мл. Концентрація в плазмі знижувалася за біекспоненціальною кривою з середнім періодом напіввиведення 5,9 години. Коефіцієнт зв'язування рупатадину з білками плазми становив 98,5–99 %.

Оскільки рупатадин ніколи не призначався людям внутрішньовенно, даних про його абсолютну біологічну доступність немає.

Ефект прийому їжі

Прийом їжі підсилює загальну дію рупатадину на організм (AUC, площа під кривою концентрація–час) приблизно на 23 %. Дія на один з його активних метаболітів і на основний неактивний метаболіт була практично однаковою (зниження приблизно на 5 % і на 3 % відповідно). Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації рупатадину в плазмі крові (t_{max}), подовжувався на 1 годину. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) в результаті прийому їжі не змінювалася. Ці відмінності не мали клінічного значення.

Метаболізм і виведення

Протягом 7-денного дослідження екскреції у людини (40 мг 14C-рупатадину) було виявлено, що 34,6 % введеної з препаратом радіоактивності виводилося з сечею, а 60,9 % – з фекаліями. Рупатадин піддається значному пресистемному метаболізму при пероральному застосуванні. Незмінена активна субстанція виявлялася в сечі і фекаліях лише в незначній кількості. Це означає, що рупатадин майже повністю метаболізується. Активний метаболіт дезлоратадин та інші гідроксильовані похідні досягали відповідно приблизно 27 % та 48 % від загальної системної експозиції діючої речовини. Дослідження метаболізму *in vitro* в мікросомах печінки людини вказують на те, що рупатадин метаболізується переважно цитохромом P450 (CYP3A4).

Особливі групи пацієнтів

У ході дослідження за участю здорових добровольців, у якому порівнювалися результати,

отримані у молодих дорослих осіб та осіб літнього віку, величини AUC і C_{max} рупатадину були вищими у осіб літнього віку у порівнянні з такими у молодих дорослих осіб. Ймовірно, це обумовлено зниженням печінкового метаболізму при першому проходженні через печінку у осіб літнього віку. Щодо метаболітів відмінностей між показниками AUC і C_{max} у молодих дорослих осіб та осіб літнього віку не спостерігалося. Середній період напіввиведення рупатадину у літніх і у молодих добровольців становив 8,7 години і 5,9 години відповідно. Оскільки результати для рупатадину і для його метаболітів не були клінічно значущими, був зроблений висновок, що при призначенні 10 мг лікарського засобу пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Доклінічні дані з безпеки

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людського організму на підставі стандартних досліджень фармакологічної токсичності при повторному застосуванні, генотоксичності та канцерогенності.

Дози рупатадину, що у 100 разів перевищували рекомендовану клінічну дозу (10 мг), не впливали на інтервали QTc та QRS і не спричиняли симптомів аритмії у різних видів тварин, зокрема у щурів, морських свинок та собак. Рупатадин та його основний метаболіт в організмі людини, 3-гідроксидезлоратадин, не впливають на потенціал дії серцевого м’яза у волокнах Пуркіньє у собак у концентраціях, що мінімум у 2000 разів вищі за максимальну концентрацію в плазмі людини при застосуванні 10 мг препарату. Під час дослідження впливу рупатадину на клонований ген специфічного калієвого каналу серця він пригнічував цей канал при концентрації, що була у 1685 разів вищою за максимальну концентрацію в плазмі, яка досягалася при застосуванні 10 мг препарату. Дезлоратадин, метаболіт із найвищою активністю, не чинить жодного впливу при концентрації 10 мкмоль/л. Дослідження розподілу в тканинах щурів радіоактивно міченого рупатадину показали, що він не накопичується в тканинах серця.

Спостерігалося значне зниження фертильності як самців, так і самок щурів при застосуванні дози 120 мг/кг/добу, коли максимальна концентрація у 268 разів вища за C_{max} в організмі людини, яка досягається при застосуванні терапевтичної дози (10 мг/добу). Повідомлялося про токсичний вплив на плід (затримка розвитку, неповне утворення кісткової речовини, незначні відхилення розвитку скелета) у щурів при токсичних для самок дозах (25 та 120 мг/кг/добу). Під час досліджень на кролях токсичний вплив на розвиток спостерігався при застосуванні доз до 100 мг/кг. Рівень, що не викликає шкідливої дії, для щурів становить 5 мг/кг/добу, а для кролів – 100 мг/кг/добу, при цьому C_{max} відповідно у 45 та 116 разів вища за концентрацію, що досягається при застосуванні терапевтичної дози у людини (10 мг/добу).

Клінічні характеристики

Показання

Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив’янки у дорослих і дітей віком від 12 років.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Взаємодія рупатадину в лікарській формі таблеток по 10 мг із іншими лікарськими засобами досліджувалась у дорослих та дітей віком від 12 років.

Вплив інших лікарських засобів на дію рупатадину

Слід уникати супутнього застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад ітраконазолу, кетоконазолу, вориконазолу, позаконазолу, інгібіторів ВІЛ протеази, кларитроміцину, нефазодону), а помірні інгібітори CYP3A4 (еритроміцин, флуконазол, дилтіазем) потрібно застосовувати з особливою обережністю.

Сумісне призначення рупатадину у дозі 20 мг і кетоконазолу або еритроміцину підсилює системну дію рупатадину в 10 разів і в 2–3 рази відповідно. Ці модифікації не супроводжуються змінами інтервалу QT або збільшенням побічних реакцій порівняно з окремим застосуванням вказаних препаратів.

Взаємодія з грейпфрутом

Одночасний прийом грейпфрутового соку в 3,5 раза підсилює загальну дію рупатадину. Не слід вживати грейпфрутовий сік одночасно з прийомом препарату.

Вплив рупатадину на інші лікарські засоби

Слід з обережністю застосовувати рупатадин із іншими препаратами з вузьким терапевтичним діапазоном, оскільки інформація про його вплив на ці препарати обмежена.

Взаємодія з алкоголем

Після прийому алкоголю доза рупатадину 10 мг виявляє незначний вплив на результати деяких тестів на психомоторну активність, що значно не відрізняється від впливу прийому тільки одного алкоголю. Доза 20 мг підсилювала зміни, спричинені прийомом алкоголю.

Взаємодія з депресантами ЦНС

Як і у разі застосування інших антигістамінних препаратів, не можна виключити взаємодії з депресантами ЦНС.

Взаємодія зі статинами

Безсимптомне підвищення креатинфосфокінази іноді відмічали під час клінічних досліджень рупатадину. Ризик при взаємодії зі статинами, деякі з них також метаболізуються ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450, невідомий. Тому рупатадин слід з обережністю застосовувати одночасно зі статинами.

Взаємодія з мідазоламом

Після прийому дози рупатадину 10 мг у комбінації з 7,5 мг мідазоламу спостерігалося незначне підвищення експозиції (C_{max} та AUC) мідазоламу. З цієї причини рупатадин діє як легкий інгібітор CYP3A4.

Особливості застосування

Не рекомендується одночасний прийом рупатадину з грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування рупатадину із потужними інгібіторами CYP3A4, а з помірними інгібіторами CYP3A4 – застосовувати із особливою обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Може виникнути необхідність у корекції дози субстратів, чутливих до CYP3A4 (наприклад симвастатину, ловастатину) та субстратів ферменту CYP3A4 із вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад циклоспорину, такролімусу, сиролімусу, еверолімусу, цизаприду), оскільки рупатадин може підвищувати їхні плазмові концентрації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кардіологічна безпека рупатадину вивчалась під час дослідження Thorough QT/QTc. Застосування доз рупатадину, що у 10 разів вищі за терапевтичні, не виявляло жодного впливу на результати ЕКГ-досліджень, тому його застосування не викликає питань з кардіологічної безпеки. Однак рупатадин слід призначати з обережністю пацієнтам з подовженим інтервалом QT, пацієнтам з нескоригованою гіпокаліємією, пацієнтам зі стійкими проаритмічними станами, такими як клінічно значуща брадикардія, гостра ішемія міокарда.

Рупатадин у таблетках по 10 мг необхідно з обережністю призначати літнім пацієнтам (віком від 65 років). Хоча в ході клінічних випробувань не відмічали загальних відмінностей в ефективності або безпеці, не можна виключити можливості підвищеної чутливості у деяких пацієнтів літнього віку, оскільки кількість пацієнтів, які брали участь у випробуваннях, була незначною (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Про призначення дітям віком до 12 років і пацієнтам з нирковими або печінковими порушеннями див. у розділах «Спосіб застосування та дози», «Діти».

Оскільки таблетки рупатадину містять лактозу, препарат не слід приймати пацієнтам з рідкими спадковими проблемами галактозної непереносимості, дефіциту лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування рупатадину вагітними жінками. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Як застережний захід слід уникати прийому рупатадину під час вагітності.

Годування груддю

Рупатадин виділяється в молоко тварин. Невідомо, чи проникає рупатадин з організму матері, яка годує груддю, у молоко. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування рупатадину із урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.

Фертильність

Клінічні дані про вплив на фертильність відсутні. Дослідження на тваринах свідчать про значне зниження фертильності при концентраціях, вищих за максимальні терапевтичні концентрації у людини (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмам*.*

Одноразова доза рупатадину 10 мг не впливала на здатність керувати транспортом або працювати з механізмами.

Проте слід бути обережним під час керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами, допоки реакція організму на рупатадин не визначена.

Спосіб застосування та дози

Дорослі і діти віком від 12 років

Рекомендована доза – 10 мг (одна таблетка) один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку рупатадин слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю

Через відсутність клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок або печінки призначати рупатадин для лікування таких пацієнтів не рекомендовано.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості та перебігу захворювання. Лікування слід припинити після зникнення симптомів та відновити після повторного їх виникнення.

Дітям віком від 2 до 11 років рекомендується застосування рупатадину у вигляді перорального розчину 1 мг/мл.

Діти

Цей лікарський засіб не рекомендується призначати дітям віком до 12 років через недостатність даних про безпеку та ефективність.

Передозування

Не повідомлялося про випадки передозування препаратом. У ході дослідження клінічної безпеки рупатадин добре переносився в добовій дозі 100 мг протягом 6 днів. Найпоширенішою побічною реакцією є сонливість. При випадковому прийомі всередину дуже високих доз рекомендована симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції

Під час клінічних досліджень рупатадин, таблетки по 10 мг, застосовувався в лікуванні 2043 пацієнтів, 120 із яких приймали препарат мінімум протягом року.

Найпоширенішими побічними реакціями під час контрольованих клінічних досліджень були сонливість (9,4 %), головний біль (6,9 %) і втома (3,1 %), астенія (1,5 %), сухість у роті (1,2 %), запаморочення (1,03 %).

Більшість побічних реакцій, що спостерігалися під час контрольованих клінічних досліджень, були від слабкого до помірного ступеня і зазвичай не вимагали припинення лікування.

Частота небажаних реакцій визначена таким чином:

· часто (≥ 1/100 до < 1/10);

· нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100);

· рідко (³ 1/10000 до < 1/1000).

Повідомлялося про нижчезазначені небажані реакції у пацієнтів під час застосування рупатадину 10 мг у формі таблеток у ході клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування:

Класифікація за органами системи	Часто	Нечасто
Інфекції та інвазії		Фарингіт, риніт
Розлади обміну речовин і харчування		Підвищений апетит
Розлади нервової системи	Запаморочення, головний біль, сонливість	Порушення уваги
Респіраторні, грудні та медіастинальні розлади		Кашель, сухість у горлі, носова кровотеча, сухість носа, біль у ротоглотці
Шлунково-кишкові розлади	Сухість у роті	Біль у животі, біль у верхній частині живота, діарея, диспепсія, нудота, блювання, запор
Порушення шкіри та підшкірної клітковини		Висип

М’язово-скелетні порушення та порушення сполучних тканин		Артралгія, біль у спині, міалгія
Загальні порушення та зміни в місці введення	Астенія, втома	Загальний дискомфорт, гарячка, спрага, дратівливість
Додаткові дослідження		Підвищений рівень аланінової амінотрансферази, підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень креатинфосфокінази в крові, аномальний тест на функцію печінки, збільшення маси тіла

* Повідомлялося про три рідкісні побічні реакції: тахікардію, часте серцебиття та реакції гіперчутливості (у тому числі анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк та кропив’янку) під час післяреєстраційного застосування рупатадину в лікарській формі таблеток по 10 мг.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в картонній коробці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 5 блістерів у картонній коробці.

По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Ноукор Хелс, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Проспект Дел Камі Рейал, 51-57, Палау-Соліта і Плегаманс, 08184, Іспанія.