

 21. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rupafin, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28756

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rupafin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder:

10 mg rupatadin (som fumarat)

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Lactose 58 mg som lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

 Runde, lyse laksefarvede tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Symptomatisk behandling af allergisk rhinitis og urticaria hos voksne og unge (over 12 år).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Voksne og unge (over 12 år)

Den anbefalede dosis er 10 mg (én tablet) én gang dagligt, med eller uden mad.

Ældre

Rupatadin bør anvendes med forsigtighed hos ældre (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Rupatadin 10 mg, tabletter, frarådes til børn under 12 år. Det anbefales at give rupatadin 1 mg/ml, oral opløsning, til børn i alderen 2 til 11 år.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Eftersom der ingen klinisk erfaring er hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, frarådes brug af rupatadin 10 mg, tabletter, i øjeblikket til disse patienter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det frarådes at administrere rupatadin sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Kombinationen af rupatadin med potente CYP3A4-hæmmere skal undgås, og kombinationer med moderate CYP3A4-hæmmere skal administreres med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Det kan være nødvendigt at justere dosis af følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid), eftesom rupatadin kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Sikkerheden for hjertet af rupatadin er blevet vurderet i et grundigt QT/QTc-studie. Rupatadin i op til 10 gange den terapeutiske dosis havde ingen indvirkning på EKG'et og giver derfor ikke anledning til bekymring om sikkerheden for hjertet. Rupatidin bør imidlertid anvendes med forsigtighedtil patienter med kendt forlænget QT-interval, patientermed ukorrigeret hypokaliæmi, patienter med aktuelle, proarytmiske sygdomme såsom klinisk signifikant bradykardi, akut myokardieiskæmi.

Rupatadin 10 mg, tabletter, bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter (fra 65 år). Selvom der ikke sås nogen generelle forskelle i effektivitet eller sikkerhed i kliniske forsøg, kan højere følsomhed hos visse ældre personer ikke udelukkes på grund af det lave antal tilmeldte, ældre patienter (se pkt. 5.2).

Se pkt. 4.2 angående brug til børn under 12 år og til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Grundet tilstedeværelsen af lactosemonohydrat i rupatadin 10 mg, tabletter, bør patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorp-tion ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne og unge (over 12 år) af rupatadin 10 mg, tabletter.

***Virkninger af andre lægemidler på rupatadine***

Indgivelse sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteaseinhibitorer, clarithromycin, nefazodon) skal undgås, og indgivelse sammen med moderate CYP3A4-hæmmere erythromycin, fluconazol, diltiazem) skal foretages med forsigtighed.

Samtidig administration af rupatadin 20 mg og ketoconazol eller erythromycin øger den systemiske eksponering for rupatadin hhv. 10 gange og 2-3 gange. Disse modifikationer var ikke forbundet med nogen indvirkning på QT-intervallet eller en øget forekomst af bivirkninger sammenlignet med, at lægemidlerne blev givet separat.

Interaktion med grapefrugt:Samtidig administration af grapefrugtjuice øgede den systemiske eksponering af rupatadin 3,5 gange. Grapefrugtjuice bør ikke tages samtidigt.

***Virkninger af rupatadine på andre lægemidler***

Der skal udvises forsigtighed, hvis rupatadin indgives sammen med andre metaboliserede lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, da der er begrænset viden om rupatadins virkning på andre lægemidler.

Interaktion med alkohol:Efter administration af alkohol producerede en dosis rupatadin på 10 mg marginale virkninger i nogle psykomotoriske præstationsundersøgelser, selvom deikke var signifikant anderledes end virkninger, induceret af alkoholindtagelse alene. En dosis på 20 mg øgede den nedsatte funktion forårsaget af alkoholindtagelsen.

Interaktion med CNS-sedativer: Som det er tilfældet med andre antihistaminer, kan interaktion med CNS-sedativer ikke udelukkes

Interaktion med statiner: Der er rapporteret asymptomatiske stigninger i kreatinphosphokinase som ikke almindelige bivirkninger i kliniske undersøgelser af rupatadin. Risikoen for interaktion med statiner, hvoraf nogle også metaboliseres via cytokrom P450 CYP3A4 isoenzym, kendes ikke. Af denne årsag bør rupatadin anvendes med forsigtighed, hvis det gives sammen med statiner.

Interaktion med midazolam: Efter administration af 10 mg rupatadin i kombination med 7,5 mg midazolam sås der en øget eksponering for midazolam (Cmax og AUC var en smule højere). Derfor fungerer rupatadin som en mild hæmmer af CYP3A4.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af rupatadin til gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal/føtal udvikling, parturitio eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsregel bør man undgå anvendelse af rupatadin under graviditet.

Amning

Rupatadin udskilles i dyremælk. Det vides ikke, om rupatadin udskilles i modermælk. Der skal træffes beslutning om enten at stoppe amningen eller seponere/afholde sig fra at påbegynde rupatadinbehandling, hvor amningens gavnlige virkning for barnet og behandlingens gavnlige virkning for kvinden overvejes.

Fertillitet

Der foreligger ingen kliniske data om fertilitet. Dyreforsøg har vist en signifikant nedsættelse af fertiliteten ved eksponeringsniveauer, der er højere end dem, der ses hos mennesker ved maksimal terapeutisk dosis (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Rupatadin 10 mg påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Alligevel bør der udvises forsigtighed, inden den aktuelle patient fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil patientens individuelle reaktion på rupatadin er fastlagt.

**4.8 Bivirkninger**

Rupatadin 10 mg, tabletter, er blevet administreret til over 2043 voksne og unge i kliniske studier, ud af hvilke 120 fik rupatadin i mindst 1 år.

De almindeligste bivirkninger i kontrollerede, kliniske studier var somnolens (9,4 %), hovedpine (6,9 %), træthed (3,1 %), asteni (1,5 %, tør mund (1,2 %) og svimmelhed (1,03 %).

De fleste bivirkninger, der blev observeret i kliniske forsøg, var af mild til moderat sværhedsgrad og de krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

Hyppigheden af bivirkningerne inddeles i følgende grupperinger:

* *Almindelige (≥ 1/100 til < 1/10)*
* *Ikke almindelige (≥ 1/1000 til < 1/100)*
* *Sjælden (1/10.000 til 1/1.000)*

Hyppigheden af bivirkninger, der blev rapporteret for patienter behandlet med rupatadin 10 mg, tabletter, under kliniske forsøg og spontane rapporter var følgende:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig****(≥ 1/100 til < 1/10)**  | **Ikke almindelig****(≥ 1/1000 til < 1/100)**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Pharyngitis, rhinitis |
| Metabolisme og ernæring |  | Øget appetit |
| Nervesystemet | Svimmelhed, hovedpine, somnolens | Opmærksomhedsforstyrrelse |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste, tør hals, epistaxis, næsetørhed, orofaryngeale smerter |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Smerter i abdomen, smerter i øvre abdomen, diarré, dyspepsi, kvalme, opkastning, obstipation |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgi, rygsmerter, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | AsteniTræthed | Utilpashed, pyreksi, tørst, irritabilitet |
| Undersøgelser |  | Stigning i alanin-aminotransferase, stigning i asparat-aminotransferase, stigning i kreatinphosphokinase i blodet, abnorm leverfunktionsundersøgelse, vægtøgning |

Herudover blev der indberettet tre bivirkninger med hyppigheden sjælden i perioden efter markedsføringen: takykardi, palpitationer og overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem og urticaria) med rupatadin 10 mg tabletter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. I et klinisk sikkerhedsstudie var rupatadin ved en daglig dosis på 100 mg i 6 dage veltolereret. Den almindeligste bivirkning var somnolens. Hvis der utilsigtet indtages meget høje doser, skal der gives symptomatisk behandling sammen med de nødvendige støtteforanstaltninger.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: R06AX28. Andre antihistaminer til systemisk anvendelse.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Rupatadin er et andengenerationsantihistamin, en langtidsvirkende histaminantagonist, med selektiv, perifer H1-receptorantagonistaktivitet. Nogle af metabolitterne (desloratadin og dets hydroxylerede metabolitter) bevarer en antihistaminaktivitet og kan delvist bidrage til lægemidlets samlede effektivitet.

*In vitro*-studier af rupatadin i høj koncentration har vist hæmning af degranuleringen af mastceller, induceret af immunologiske og ikke-immunologiske stimuli samt frigivelse af cytokiner, især af TNFα i humane mastceller og monocytter. Den kliniske relevans af de observerede, eksperimentelle data skal stadig bekræftes.

Kliniske forsøg med frivillige (n= 393) og patienter (n=2650) med allergisk rhinitis og kronisk idiopatisk urticaria viste ingen signifikant effekt på EKG, når rupatadintabletter blev givet ved doser på 2 mg til 100 mg.

Kronisk idiopatisk urticaria blev undersøgt som en klinisk model for urticariasygdomme, da den underliggende patofysiologi er den samme uanset ætiologi, og fordi kroniske patienter lettere kan rekrutteres prospektivt. Eftersom histaminfrigivelse er en kausal faktor i alle urticariasygdomme, forventes rupatadin at kunne give effektiv, symptomatisk lindring af andre urticariasygdomme ud over kronisk idiopatisk urticaria som anvist i kliniske retningslinjer.

I et placebokontrolleret forsøg med patienter med kronisk idiopatisk urticaria var rupatadin effektivt til reduktion af den gennemsnitlige pruritusscore fra baseline over den 4 uger lange behandlingsperiode (ændring vs. baseline: rupatadin 57,5 %, placebo 44,9 %) til at nedsætte det gennemsnitlige antal papler (54,3 % vs. 39,7 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og biotilgængelighed

Rupatadin absorberes hurtigt efter oral administration, med et tmax på ca. 0,75 timer efter indtagelse. Det gennemsnitlige Cmax var 2,6 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 10 mg og 4,6 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 20 mg. Rupatadins farmakokinetik var lineær for en dosis mellem 10 og 20 mg efter enkelte og gentagne doser. Efter en dosis på 10 mg en gang dagligt i 7 dage var det gennemsnitlige Cmax 3,8 ng/ml.Plasmakoncentrationen fulgte et bi-eksponentielt fald med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på 5,9 timer. Rupatadins bindingsrate til plasmaproteiner var 98,5-99 %.

Eftersom rupatadin aldrig er blevet administreret intravenøst til mennesker, foreligger der ingen data om lægemidlets absolutte biotilgængelighed.

Virkningen af fødeindtagelse

Fødeindtagelse øgede den systemiske eksponering (AUC) for rupatadin med ca. 23 %. Eksponeringen for en af dets aktive metabolitter og for den vigtigste inaktive metabolit var stort set den samme (reduktion på hhv. ca. 5 % og 3 %). Den tid, det tog at nå den maksimale plasmakoncentration (tmax) for rupatadin, blev forsinket med 1 time. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) blev ikke påvirket af fødeindtagelse. Disse forskelle havde ingen klinisk signifikans.

Biotransformation og elimination

I et studie af udskillelse hos voksne (40 mg of 14C-rupatadin) blev 34,6 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urin og 60,9 % i fæces opsamlet over 7 døgn. Rupatadin undergår betragtelig, præsystemisk biotransformation, når det administreres oralt. Mængden af uændret, aktivt stof fundet i urin og fæces var ubetydelig. Det betyder, at rupatadin biotransformeres næsten fuldstændigt. I store træk bidrog de aktive metabolitter desloratadin og andre hydroxylerede derivater med hhv. 27 % og 48 % af den totale systemiske eksponering for de aktive stoffer. *In vitro* biotransformationsstudier af humane levermikrosomer tyder på, at rupatadin hovedsageligt biotransformeres af cytokrom P450 (CYP 3A4).

Baseret på *in vitro*-studier er det usandsynligt, at rupatadin har et hæmmende potentiale over for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 og UGT2B7. Det forventes ikke, at rupatadin hæmmer følgende transportører i det systemiske kredsløb OATP1B1, OATP1B3 og BCRP (brystcancerresistensprotein) i lever og tarmsystemet. Desuden blev der registreret en let hæmning af intestinalt P-gp (P-glycoprotein).

Baseret på et *in vitro* CYP-induktionsstudie betragtes risikoen for rupatadin-forårsaget induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 *in vivo* i leveren for usandsynlig. Baseret på *in vivo*-studier virker rupatadin som en mild hæmmer af CYP3A4.

Særlige patientgrupper

I et studie af raske frivillige for at sammenligne resultaterne hos unge voksne og ældre patienter var værdierne for AUC og Cmax for rupatadin højere hos ældre end hos unge voksne. Dette skyldes sandsynligvis en nedsat first-pass levermetabolisme hos ældre. Disse forskelle blev ikke observeret for de analyserede metabolitter. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for rupatadin hos ældre og unge frivillige var hhv. 8,7 timer og 5,9 timer. Da disse resultater for rupatadin og for dets metabolitter ikke var klinisk signifikante, blev det konkluderet, at det ikke er nødvendigt at justere dosis, hvis der bruges en dosis på 10 mg til ældre.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data afslørede ingen særlig risiko for mennesker på baggrund af konventionelle studier af farmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

 Over 100 gange den klinisk anbefalede dosis (10 mg) af rupatadin hverken forlængede QTc- eller QRS-intervallet eller fremkaldte arytmi hos forskellige dyrearter, såsom rotter, marsvin og hunde. Rupatadin og en af dets aktive hovedmetabolitter hos mennesker, 3-hydroxydesloratadin, påvirkede ikke hjertets aktionspotential i isolerede Purkinje-fibre fra hunde ved koncentrationer på mindst 2000 gange det Cmax, der blev nået efter administration af en dosis på 10 mg hos mennesker. I et studie, der evaluerede effekten på klonet, human HERG-kanal, hæmmede rupatadin-kanalen ved en koncentration, der var 1685 gange større end Cmax efter administration af 10 mg rupatadin. Desloratadin, den metabolit med størst aktivitet, havde ingen virkning ved en koncentration på 10 mikromol. Studier af vævsfordeling hos rotter med radiomærket rupatadin viste, at rupatadin ikke akkumuleres i hjertevæv.

 Hos rotter forekom der en signifikant reduktion af fertiliteten hos han- og hundyr ved den høje dosis på 120 mg/kg/døgn, hvilket gav et Cmax, der var 268 gange større end den målte værdi hos mennesker ved den terapeutiske dosis (10 mg/døgn). Føtal toksicitet (forsinket vækst, ufuldstændig ossifikation, mindre skeletale fund) blev kun rapporteret for rotter ved toksiske dosisniveauer hos moderen (25 og 120 mg/kg/døgn). Hos kaniner bemærkedes intet tegn på udviklingstoksicitet ved doser op til 100 mg/kg. Det bivirkningsfrie niveau for udvikling blev fastsat til 5 mg/kg/døgn for rotter og 100 mg/kg/døgn for kaniner, hvilket afgav et Cmax, der var hhv. 45 og 116 gange højere end hos mennesker ved den terapeutiske dosis (10 mg/døgn).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Prægelatineret majsstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose

Rødt jernoxid (E 172)

Gult jernoxid (E 172)

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevar blisterkortet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC/PVDC/aluminium-blister.

 Pakninger med 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 J. Uriach & Cía., S.A.

 Av. Camí Reial, 51-57

 E-08184 Palau-solità i Plegamans

 Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52334

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. august 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. september 2020