

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pafinur 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää:

10 mg rupatadiinia (fumaraattina)

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosia 57,57 mg (laktoosimonohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, vaaleanpunainen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja nuorten (yli 12-vuotiaiden) allergisen nuhan ja urtikarian oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja nuoret (yli 12-vuotiaat)

Suosittelun annos on 10 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa, ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Ikäkkäät

Rupatadiinia on annettava varoen ikäkkäille (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Rupatadiinin 10 mg:n tabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. 2–11-vuotiaille lapsille suositellaan 1 mg/ml -rupatadiinioraaliliuosta.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Koska munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta, 10 mg:n rupatadiinitablettien käyttöä ei tällä hetkellä suositella näille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rupatadiinin antamista samanaikaisesti greippimehun kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Rupatadiinin yhdistämistä vahvaan CYP3A4-inhibiittoriin on vältettävä ja sitä on käytettävä varoen keskivahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Herkkien CYP3A4-substraattien (esim. simvastatiini, lovastatiini) ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, sisapridi) annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, koska rupatadiini voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5).

Rupatadiinin sydänturvallisuutta arvioitiin Thorough QT/QTc -tutkimuksessa. Enintään 10-kertainen terapeuttinen annos rupatadiinia ei aiheuttanut vaikutuksia EKG:hen ja siten ei aiheuta huolta sydänturvallisuudesta. Rupatadiinia on kuitenkin käytettävä varoen potilaille, joilla on tunnetusti pidentynyt QT-aika, korjaamaton hypokalemia tai samanaikaisia proarytmisiä tiloja, kuten kliinisesti merkittävä bradykardia tai akuutti sydänlihaskemia.

Rupatadiinin 10 mg:n tabletteja on käytettävä varoen iäkkäille (65-vuotiaille ja sitä vanhemmille). Vaikka yleisiä tehokkuus- tai turvallisuuseroja ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joidenkin vanhempien henkilöiden suurentunutta herkkyyttä ei voida sulkea pois tutkimuksiin osallistuneiden iäkkäiden potilaiden alhaisen määrän vuoksi (ks. kohta 5.2).

Tietoa valmisteen käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille ja munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastaville potilaille on kohdassa 4.2.

Koska 10 mg:n rupatadiinitableteissa on laktoosimonohydraattia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksiin on osallistunut vain aikuisia ja nuoria (yli 12-vuotiaita), ja niissä on käytetty rupatadiinin 10 mg:n tabletteja.

Muiden lääkkeiden vaikutukset rupatadiiniin

Samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasainestäjät, klaritromysiini, nefatsodoni) on vältettävä ja keskivahvoja CYP3A4-inhibiittoreita (erytromysiini, flukonatsoli, diltiatseemi) on käytettävä samanaikaisesti varoen.

20 mg:n rupatadiiniannos samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa suurentaa rupatadiinin systeemisen altistuksen 10-kertaiseksi ja samanaikainen anto erytromysiinin kanssa 2–3-kertaiseksi. Näihin muutoksiin ei liittynyt vaikutusta QT-aikaan tai haittavaikutusten lisääntymistä verrattuna samoihin lääkkeisiin erikseen annettuina.

Yhteisvaikutus greippimehun kanssa: Samanaikainen greippimehun käyttö suurensi rupatadiinin systeemistä altistusta 3,5-kertaisesti. Greippimehua ei saa käyttää samaan aikaan tämän valmisteen kanssa.

Rupatadiinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Käytettäessä rupatadiinia samanaikaisesti sellaisten muiden metaboloituvien lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna, on noudatettava varovaisuutta, koska rupatadiinin

vaikutuksista muihin lääkkeisiin on niukasti tietoa.

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa: Alkoholin nauttimisen jälkeen 10 mg:n rupatadiiniannos aiheutti marginaalisia vaikutuksia joissakin psykomotorisissa testeissä, vaikka tulokset eivät merkitsevästi eronneet pelkän alkoholin nauttimisen vaikutuksista. 20 mg:n annos suurensi alkoholin käytön aiheuttamaa toimintakyvyn alenemista.

Yhteisvaikutus keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa: kuten muidenkaan antihistamiinien kohdalla, yhteisvaikutusta keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset statiinien kanssa: Oireettomia CK-arvon nousuja on raportoitu melko harvoin rupatadiinia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Statiinit metaboloituvat sytokromi P450 CYP3A4 -isoentsyymien avulla, ja statiinien yhteisvaikutusriskiä ei tunneta. Tästä syystä rupatadiinia on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa.

Yhteisvaikutus midatsolaamin kanssa: kun annettiin samanaikaisesti 10 mg rupatadiinia ja 7,5 mg midatsolaamia, havaittiin hieman korkeampi altistuminen midatsolaamille (C_{max} ja AUC). Tämän perusteella rupatadiini on CYP3A4:n heikko estäjä.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Rupatadiinin käytöstä raskaana oleville naisille on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät viittaa suoraan tai epäsuoraan haitalliseen vaikutukseen raskauden, alkion/sikiön kehityksen, synnytyksen tai postnataalisien kehityksen osalta (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää rupatadiinin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Rupatadiini erittyy eläinten maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rupatadiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko rupatadiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Fertiliiteetti

Kliinisiä tietoja hedelmällisyydestä ei ole. Eläinkokeissa on todettu merkittävää hedelmällisyyden heikkenemistä ihmisen suurinta hoitoannosta suuremmilla altistustasoilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

10 mg:n rupatadiiniannoksella ei ollut vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Siitä huolimatta on oltava varovainen ennen ajamista ja koneiden käyttämistä, kunnes potilaan yksilöllinen reaktio rupatadiiniin on määritetty.

4.8 Haittavaikutukset

Rupatadiinin 10 mg:n tabletteja on annettu yli 2043 aikuiselle ja nuorelle potilaalle kliinisissä tutkimuksissa. Näistä 120 henkilöä sai rupatadiinia ainakin 1 vuoden ajan.

Yleisimmät kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat uneliaisuus (9,4 %), päänsärky (6,9 %), uupumus (3,1 %), astenia (1,5 %), suun kuivuminen (1,2 %) ja huimaus (1,03 %).

Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita eivätkä ne yleensä edellyttäneet hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

- *Yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Melko harvinainen* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- *Harvinainen* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa rupatadiinin 10 mg:n tableteilla hoidettujen potilaiden haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat seuraavat:

–

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)
Infektiot		Nielutulehdus Nuha
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu
Hermosto	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Tarkkaavuushäiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Kurkun kuivuminen Nenäverenvuoto Nenän kuivuminen Suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Vatsakipu Ylävatsakipu Ripuli Ruoansulatushäiriöt Pahoinvointi Oksentelu Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma
Tuki- ja liikuntaelimestö, sidekudos ja luusto		Nivelkipu Selkäkipu Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous Uupumus	Huonovointisuus Kuume Jano Ärtyisyys
Tutkimukset		Veren kreatiini-kinaasiarvon nousu Alaniiniamino-transferaasiarvon nousu Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu Epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset Painonnousu

Lisäksi markkinoille saattamisen jälkeisenä aikana rupatadiini 10 mg tableteilla raportoitiin kolme harvinaista haittavaikutusta: nopea syke, sydämentykytys ja yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, angioedeema ja nokkosihottuma).

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. Kliinisessä turvallisuustutkimuksessa päivittäinen rupatadiiniannos 100 mg 6 päivänä oli hyvin siedetty. Yleisin haittavaikutus oli uneliaisuus. Jos otetaan vahingossa erittäin suuria annoksia, on annettava oireenmukaista hoitoa sekä tarvittavia tukitoimia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut systeemisesti käytettävät antihistamiinit, ATC-koodi: R06A X28.

Rupatadiini on toisen sukupolven antihistamiini, pitkävaikutteinen histamiiniantagonisti, jolla on selektiivistä perifeerisen H_1 -reseptorin antagonistivaikutusta. Joidenkin metaboliittien (desloratadiini ja sen hydroksyloidut metaboliitit) antihistamiinivaikutus säilyy ja voi osittain vaikuttaa lääkkeen yleiseen tehoon.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria rupatadiinipitoisuuksia, on osoitettu immunologisilla ja ei-immunologisilla ärsykeillä indusoidun syöttösolujen degranulaation sekä sytokiinin, erityisesti $TNF\alpha$:n, ihmisen syöttösoluista ja monosyyteistä vapautumisen inhiboitumista. Havaittujen kokeellisten tietojen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

Kliinisissä tutkimuksissa vapaaehtoisilla ($n = 393$) ja potilailla ($n = 2\ 650$), joilla oli allerginen nuha ja krooninen idiopaattinen urtikaria, ei ilmennyt merkittäviä vaikutuksia elektrokardiogrammissa, kun rupatadiinia annettiin annoksilla 2–100 mg.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden kliinisenä mallina, koska taustapatofysiologia on samanlainen huolimatta etiologiasta ja koska kroonisia potilaita on helpompi rekrytoida tutkimukseen prospektiivisesti. Koska histamiinin vapautuminen on kaikkien urtikariasairauksien syytekijä, rupatadiinin odotetaan lievittävän oireita tehokkaasti muissakin urtikarioissa kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi, kuten kliinisissä suosituksissa neuvotaan.

Lumelääkekontrolloiduissa kokeissa, joihin osallistui kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavia potilaita, rupatadiini vähensi tehokkaasti keskimääräistä kutina-astetta lähtötilanteesta 4 viikon hoitajakson aikana (muutos lähtötilanteeseen: rupatadiini 57,5 %, lumelääke 44,9 %) sekä paukamien keskimääräistä määrää (54,3 % vs. 39,7 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Rupatadiini absorboituu nopeasti oraalisien annosten jälkeen, ja sen t_{max} on noin 0,75 tuntia ottamisen jälkeen. Keskimääräinen C_{max} oli 2,6 ng/ml 10 mg:n oraalisien kerta-annosten jälkeen ja 4,6 ng/ml 20 mg:n oraalisien kerta-annosten jälkeen. Rupatadiinin farmakokinetiikka oli lineaarista annoksilla 10–20 mg kerta-annoksen ja toistuvan annoksen jälkeen. Kun potilas sai 10 mg:n annoksen kerran päivässä 7 päivänä, keskimääräinen C_{max} oli 3,8 ng/ml. Plasmapitoisuus noudatti bieksponeentiaalista laskua, ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 5,9 tuntia. Rupatadiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin oli 98,5–99 %.

Koska rupatadiinia ei ole koskaan annettu ihmisille laskimoon, tietoa sen absoluuttisesta biologisesta hyötyosuudesta ei ole saatavilla.

Ruoan nauttimisen vaikutus

Ruoan nauttiminen suurensi rupatadiinin systeemistä altistusta (AUC) noin 23 %. Altistus sen yhdelle aktiiviselle metaboliitille ja pääasialliselle inaktiiviselle metaboliitille oli käytännöllisesti katsoen sama (noin 5 %:n ja 3 %:n lasku). Rupatadiinin aika plasman enimmäispitoisuuden saavuttamiseen (t_{max}) viivästyi 1 tunnilla. Plasman enimmäispitoisuuteen (C_{max}) ruoan nauttiminen ei vaikuttanut. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä.

Metabolia ja eliminaatio

Ihmisille tehdyssä erittymistutkimuksessa (40 mg ^{14}C -rupatadiinia) 34,6 % annetusta rupatadiinista löytyi virtsasta ja 60,9 % ulosteista seuraavien 7 päivän aikana. Suun kautta annettaessa rupatadiini metaboloituu huomattavasti ennen systeemistä metaboliaa. Muuttumattoman vaikuttavan aineen määrä virtsassa ja ulosteessa oli merkityksetön. Tämä tarkoittaa, että rupatadiini metaboloituu lähes kokonaan. Aktiivinen metaboliitti desloratadiini muodosti karkeasti ottaen 27 % systeemisestä kokonaisaltistuksesta vaikuttaville aineille ja muut hydroksyloidut johdannaiset 48 %. Ihmisen maksan mikrosomien *in vitro* -metaboliatutkimukset viittaavat siihen, että rupatadiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n (CYP 3A4) vaikutuksesta.

Erityispopulasryhmät

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa verrattiin nuorten aikuisten ja iäkkäiden potilaiden tuloksia, ja rupatadiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat korkeammat iäkkäillä kuin nuorilla aikuisilla. Tämä johtuu todennäköisesti iäkkäiden maksametabolian ensikierron heikkenemisestä. Näitä eroja ei havaittu analysoiduissa metaboliiteissa. Rupatadiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika iäkkäillä oli 8,7 tuntia ja nuorilla vapaaehtoisilla 5,9 tuntia. Koska nämä rupatadiinia ja sen metaboliitteja koskeneet tulokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä, 10 mg:n annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

In vitro -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että rupatadiinilla on estävä vaikutus CYP1A2:een, CYP2B6:een, CYP2C8:aan, CYP2C19:ään, UGT1A1:een ja UGT2B7:ään. Rupatadiinin ei odoteta estävän systeemissä maksakierrossa ja suolistossa kuljettajaproteiineja OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini). Lisäksi havaittiin lievää suoliston P-gp:n (P-glykoproteiini) estävää vaikutusta.

CYP-entsyymien induktiota koskevassa *in vitro* -tutkimuksessa katsotaan, että riski rupatadiinin aiheuttamasta maksan CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien *in vivo* -induktiosta on epätodennäköinen. *In vivo* -tutkimuksen perusteella rupatadiini estää lievästi CYP3A4-entsyymien toimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yli 100 kertaa suositeltua kliinistä rupatadiiniannosta (10 mg) suurempi annos ei pidentänyt QTc-aikaa tai QRS-väliä eikä aiheuttanut rytmihäiriöitä eri eläinlajeilla, kuten rotilla, marsuilla tai koirilla. Rupatadiini ja eräs sen pääasiallisista aktiivisista metaboliiteista ihmisissä, 3-hydroksidesloratadiini, eivät vaikuttaneet sydämen aktiopotentiaaliin koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä pitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 2000 kertaa suuremmat kuin 10 mg:n annoksen antamisen jälkeen saavutettu ihmisten C_{max} . Tutkimuksessa, jossa arvioitiin vaikutusta ihmisen kloonattuun HERG-kanavaan, rupatadiini inhiboi kyseisen kanavan pitoisuudella, joka oli 1685-kertainen verrattuna C_{max} -arvoon, joka saatiin 10 mg:n rupatadiiniannoksen antamisen jälkeen. Desloratadiinilla, metaboliitilla, jolla on suurin aktiviteetti, ei ollut vaikutusta 10 mikromoolin pitoisuudella. Rotille tehdyissä kudoksiin jakautumisen tutkimuksissa, joissa käytettiin radioleimattua rupatadiinia, osoitettiin, ettei rupatadiini kerääntynyt sydänkudokseen.

Rotilla urosten ja naarasten hedelmällisyys heikkeni huomattavasti annoksella 120 mg/kg/vrk,

mikä tuotti 268-kertaisen C_{max} -arvon verrattuna ihmisiin, jotka saivat hoitoannosta (10 mg/vrk). Sikiötoksisuutta (kasvun viivästymistä, epätäydellistä luutumista, lieviä luustolöydöksiä) havaittiin rotilla vain emotoksisilla annostasoilla (25 ja 120 mg/kg/vrk). Kaniineilla kehitystoksisuudesta ei havaittu merkkejä enintään 100 mg/kg annoksilla. Kehityksenaikaiseksi ei haittavaikutusta -tasoksi määritettiin 5 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla, mikä tuotti 45 ja 116 kertaa korkeamman C_{max} -arvon kuin hoitoannoksen (10 mg/vrk) saaneilla ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu maissitärkkeys
Mikrokiteinen selluloosa
Punainen rautaoksidi (E-172)
Keltainen rautaoksidi (E-172)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaus ulkokotelossa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-/PVDC-/alumiiniläpipainopakkaus.
3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 ja 100 tabletin pakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisiä vaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

J. Uriach y Compañía, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Espanja)
Puhelin: +34 93 864 96 92
Faksi: +34 93 864 66 06
sähköpostiosoite:corp@uriach.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31441

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04 helmikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.11.2020