

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rupafin
10 mg
Tablete
rupatadin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:
10 mg rupatadina (u obliku fumarata)

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem:
57,57 mg laktoze u obliku laktoze hidrata

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Okrugla, svijetlo losos roze boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj se lijek koristi za simptomatsko liječenje alergijskog rinitisa i urtikarije kod odraslih i adolescenata (starijih od 12 godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)

Preporučena doza iznosi 10 mg (jedna tableta) jednom dnevno, sa ili bez hrane.

Starije osobe

Rupatadin treba upotrebljavati oprezno kod starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

Djeca

Djeci mlađoj od 12 godina ne preporučuje se uzimanje rupatadin tableta od 10 mg. Kod djece dobi od 2 do 11 godina preporučuje se primjena rupatadin 1 mg/ml oralni rastvor.

Pacijenti s insuficijencijom bubrega ili jetre

Budući da nema kliničkih iskustava kod pacijenata s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom, primjena rupatadin tableta od 10 mg trenutno se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Ne preporučuje se primjena rupertadina sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu rupertadina i snažnih inhibitora izoenzima CYP3A4, a oprezno treba primjenjivati rupertadin i umjerene inhibitore izoenzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Može biti potrebno prilagođavanje doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskim terapijskim indeksom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa, cisaprida) jer rupertadin može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost primjene rupertadina za srce ocijenjena je u ispitivanju TQT/QTc. Doza rupertadina do 10 puta veća od terapijske doze nije imala djelovanje na EKG te se stoga ne postavlja pitanje sigurnosti za srce. Međutim, rupertadin treba primjenjivati oprezno kod pacijenata s ustanovljenim produženim QT intervalom, kod pacijenata s neispravljenom hipokalijemijom te kod pacijenata s postojećim proaritmичnim stanjima poput klinički značajne bradikardije, akutne ishemije miokarda.

Rupertadin 10 mg tablete kod starijih pacijenata (65 godina i stariji) treba primjenjivati s oprezom. Iako u kliničkim ispitivanjima nisu primijećene opće razlike u učinkovitosti i sigurnosti lijeka, veća osjetljivost pojedinih starijih osoba ne može se isključiti zbog malog broja starijih osoba uključenih u kliničko ispitivanje (vidjeti dio 5.2).

Za informacije o primjeni u djece mlađe od 12 godina i kod pacijenata s oštećenom bubrežnom i jetrenom funkcijom vidjeti dio 4.2.

Zbog prisutnosti laktoze hidrata u rupertadin 10 mg tabletama, pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i adolescenata (starijih od 12 godina) s rupertadin 10 mg tabletama.

Učinci drugih lijekova na rupertadin

Istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, nefazodon) treba izbjegavati, a kod istovremenog uzimanja s umjerenim inhibitorima izoenzima CYP3A4 (eritromicin, flukonazol, diltiazem) valja biti oprezan.

Istodobna primjena rupertadina od 20 mg i ketokonazola ili eritromicina povećava sistemsku ekspoziciju rupertadinu 10 odnosno 2 do 3 puta. Ove promjene nisu bile povezane s učinkom na QT interval ili s većim brojem porastom nuspojava u usporedbi sa zasebnom primjenom lijekova.

Interakcije s grejpom: Istodobno uzimanje soka od grejpa povećava sistemsku ekspoziciju rupertadinu 3,5 puta. Sok od grejpa ne smije se uzimati istovremeno s lijekom.

Učinci rupertadin na druge lijekove

Treba biti oprezan kod istovremene primjene rupertadina s drugim metaboliziranim lijekovima s uskim terapijskim prozorom jer su saznanja o učinku rupertadina na druge lijekove ograničena.

Interakcije s alkoholom: Nakon primjene alkohola, doza od 10 mg rupertadina imala je graničan učinak na testove psihomotornih sposobnosti iako se ti učinci nisu znatno razlikovali od učinaka koje uzrokuje sama konzumacija alkohola. Doza od 20 mg pojačala je simptome konzumacije alkohola.

Interakcije s depresorima centralnog nervnog sistema: Kao i kod drugih antihistaminika, ne mogu se isključiti interakcije s depresorima centralnog nervnog sistema.

Interakcije sa statinima: U kliničkim ispitivanjima rupertadina manje često su zabilježena asimptomatska povećanja razine kreatin-fosfokinaze. Rizik od interakcija sa statinima, od kojih se neki također metaboliziraju posredstvom izoenzima citokroma P450 CYP3A4, nije poznat. Zbog toga se kod istodobne primjene sa statinima rupertadin mora primjenjivati s oprezom.

Interakcije s midazolomom: Nakon primjene 10 mg rupertadina u kombinaciji sa 7,5 mg midazolama opaženo je blago povećanje izloženosti (C_{max} i AUC) midazolamu. Zbog toga rupertadin djeluje kao blagi inhibitor CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi rupertadina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetno djelovanje u pogledu trudnoće, razvoja embrija/fetusa, poroda ili postporođajnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se, kao mjera predostrožnosti, izbjegavanje primjene rupertadina tokom trudnoće.

Dojenje

Rupertadin se izlučuje u životinjsko mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rupertadin u majčino mlijeko. Odluku o prekidu dojenja ili prekidu/neuzimanju rupertadina treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o djelovanju na plodnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su značajno smanjenje plodnosti pri nivoima izloženosti višim od izloženosti ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Rupertadin od 10 mg ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ipak, prije upravljanja vozilima ili rada na mašinama valja biti oprezan dok se ne utvrdi individualni odgovor pacijenata na rupertadin.

4.8 Neželjena djelovanja

Rupertadin 10 mg tablete primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima u više od 2043 odraslih i adolescenata, a 120 pacijenata rupertadin je primalo najmanje godinu dana.

Najčešća neželjena djelovanja u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija (9,4%), glavobolja (6,9%) i umor (3,1%), astenija (1,5%), suha usta (1,2%) i omaglica (1,03%).

Većina neželjenih djelovanja primijećenih u kliničkim ispitivanjima bila je blagog do umjerenog intenziteta te u pravilu nije bilo potrebno prekinuti liječenje.

Učestalost neželjenog djelovanja definiše se na sljedeći način:

- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Učestalosti neželjenog djelovanja prijavljenih kod pacijenata liječenih rupatadin 10 mg tabletama tokom kliničkog ispitivanja i spontanijh prijava bile su sljedeće:

Organski sistemi	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Infekcije i infestacije		faringitis rinitis
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit
Poremećaji nervnog sistema	omaglica glavobolja somniaencija	poremećaj pažnje
Respiratorni , torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj suho grlo epistaksa suhoća nosa orofaringalna bol
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	bol u abdomenu bol u gornjem abdomenu proljev dispepsija mučnina povraćanje konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija bol u leđima mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija umor	malaksalost pireksija žeđ razdražljivost
Pretrage		povišene nivoi alanin-aminotransferaze povišene nivoi aspartat-aminotransferaze povišene nivoi kreatin-fosfokinaze u krvi abnormalni rezultati testova funkcije jetre povećana tjelesna težina

Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su tri rijetka neželjena djelovanja:

Tahikardija, palpitacije i reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem i urtikariju) zabilježene su nakon stavljanja rupatadin 10 mg tableta u promet.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za

Odobreno
ALMBIH
29.8.2025.

farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka dnevna doza rupertadina od 100 mg tokom 6 dana dobro se podnosi. Najčešće neželjeno djelovanje bila je somnolencija. Ako dođe do slučajnog gutanja vrlo velike doze, treba provesti simptomatsko liječenje i potrebne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali antihistaminici za sistemsku primjenu,
ATC kod: R06AX28.

Rupertadin je antihistaminik druge generacije, dugodjelujući antagonist histamina koji djeluje kao selektivni antagonist perifernih H₁-receptora. Neki metaboliti (desloratadin i njegovi hidroksilirani metaboliti) zadržavaju antihistaminsko djelovanje i mogu djelomično doprinijeti općoj djelotvornosti lijeka.

In vitro ispitivanja rupertadina pri visokim koncentracijama pokazala su da dolazi do inhibicije degranulacije mastocita induciranih imunološkim i neimunološkim stimulansima te otpuštanja citokina, osobito TNF α u humanih mastocita i monocita. Kliničku relevantnost ovih eksperimentalnih podataka još treba potvrditi.

U kliničkim ispitivanjima na dobrovoljcima (n=393) i pacijentima (n=2650) s alergijskim rinitisom i hroničnom idiopatskom urtikarijom nisu ustanovljeni značajni učinci na elektrokardiogram kada se rupertadin primjenjivao u dozama od 2 mg do 100 mg.

Hronična idiopatska urtikarija ispitivana je kao klinički model urtikarijskih stanja, zbog sličnosti u postojećoj patofiziologiji, bez obzira na etiologiju, a i stoga što se pacijenti s hroničnim stanjima lakše prospektivno uključuju u ispitivanja. Kako je oslobađanje histamina uzročni faktor u svim vrstama urtikarije, očekuje se da bi rupertadin mogao biti učinkovit u pružanju simptomatskog ublažavanja ne samo hronične idiopatske urtikarije već i drugih urtikarijskih stanja, kako nalažu kliničke smjernice.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s hroničnom idiopatskom urtikarijom, rupertadin je tokom razdoblja liječenja od 4 sedmice učinkovito umanjio pruritus (pruritus score) u odnosu na početnu vrijednost (promijenjena vrijednost u odnosu na početnu vrijednost: rupertadin 57,5%, placebo 44,9%) i smanjivao prosječni broj koprivnjača (54,3% naspram 39,7%).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i bioraspoloživost

Rupertadin se nakon oralne primjene brzo apsorbira s T_{max} od približno 0,75 sati nakon unosa. Srednji C_{max} iznosio je 2,6 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 10 mg i 4,6 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 20 mg. Farmakokinetika rupertadina bila je linearna za doze između 10 mg i 20 mg nakon jednokratnih i ponovljenih doza. Nakon doze od 10 mg jednom dnevno u razdoblju od 7 dana srednji C_{max} iznosio je 3,8 ng/ml. Koncentracija u plazmi slijedila je bieksponecijalni pad sa srednjim poluvijekom eliminacije od 5,9 sati. Stepenn vezivanja rupertadina na bjelančevine u plazmi iznosio je 98,5-99%.

Budući da rupatadin nije nikada primijenjen intravenski kod ljudi, nema saznanja o njegovoj apsolutnoj bioraspoloživosti.

Učinak unosa hrane

Unos hrane doveo je do povećanja sistemske ekspozicije (AUC) rupatadinu za oko 23%. Ekspozicija jednom od njegovih aktivnih metabolita te glavnom neaktivnom metabolitu bila je gotovo jednaka (umanjeno za približno 5% odnosno 3%). Vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije rupatadina u plazmi (T_{max}) bilo je odgođeno za 1 sat. Unos hrane nije imao utjecaja na maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}). Ove razlike nisu bile klinički značajne.

Metabolizam i eliminacija

U ispitivanju izlučivanja kod ljudi (40 mg ^{14}C -rupatadina) 34,6% primijenjenog radioaktivnog lijeka izlučeno je kroz urin, a 60,9% kroz stolicu prikupljenu u razdoblju od 7 dana. Kod oralne primjene rupatadin podliježe značajnom metabolizmu prvog prolaza. Količine nepromijenjene djelatne tvari pronađene u urinu i stolici nisu bile značajne. To znači da se rupatadin gotovo u cijelosti metabolizira. Aktivni metaboliti desloratadin i drugi hidroksilirani derivati bili su odgovorni za približno 27% odnosno 48% ukupne sustavne izloženosti djelatnoj tvari. *In vitro* ispitivanja metabolizma u mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da se rupatadin prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 (CYP 3A4).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, inhibicijski potencijal rupatadina prema CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 i UGT2B7 nije vjerojatan. Ne očekuje se da rupatadin inhibira sljedeće transportere u sistemske cirkulaciji OATP1B1, OATP1B3 i BCRP (protein rezistencije na karcinom dojke) u jetri i crijevima. Nadalje, otkrivena je blaga inhibicija crijevnog P-gp (P- glikoproteina).

U *in vitro* ispitivanju indukcije CYP, pokazalo se da je rizik od indukcije CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 *in vivo* u jetri od strane rupatadina malo vjerojatan. Na temelju *in vivo* ispitivanja, rupatadin djeluje kao blagi inhibitor CYP3A4.

Posebne skupine pacijenata

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima provedenom radi uspoređivanja rezultata kod mladih odraslih i starijih osoba, vrijednosti za AUC i C_{max} za rupatadin bile su više kod starijih osoba nego kod mladih odraslih. Razlog tome je vjerojatno slabiji jetreni metabolizam prvog prolaza u starijih osoba. Ove razlike nisu uočene u analiziranim metabolitima. Srednji poluživot eliminacije rupatadina iznosio je 8,7 sati u starijih osoba i 5,9 sati u mladih dobrovoljaca. Budući da ovi rezultati za rupatadin i njegove metabolite nisu bili klinički značajni, zaključeno je da nije potrebna prilagođavanje doze kada se kod starijih osoba primjenjuje doza od 10 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Više od 100 puta klinički preporučena doza rupatadina (10 mg) nije produžila QTc ili QRS interval niti je uzrokovala aritmije u različitim vrsta životinja kao što su štakori, zamorci i psi. Rupatadin i jedan od njegovih glavnih aktivnih metabolita kod ljudi, 3-hidroksidesloratadin, nije imao učinak na akcijski potencijal srca u Purkinjeovim vlaknima izoliranim kod psa pri koncentracijama najmanje 2000 puta većim od C_{max} dosegnutim nakon primjene doze od 10 mg u ljudi. U ispitivanju kojim se ocjenjivao učinak na klonirani humani HERG kanal, rupatadin je inhibirao taj kanal pri koncentracijama 1685 puta većim od C_{max} dobivenim nakon primjene 10 mg rupatadina. Desloratadin, najaktivniji metabolit, nije imao učinka pri koncentraciji od 10 mikromola. Ispitivanja distribucije u tkiva u štakora s radioaktivno obilježenim rupatadinom pokazala su da se rupatadin ne akumulira u srčanom tkivu.

Kod štakora je došlo do značajnog smanjenja muške i ženske plodnosti pri visokoj dozi od 120 mg/kg/dan, pri čemu je C_{max} bio 268 puta viši od onog mjenog u ljudi pri terapijskoj dozi (10 mg/dan). Fetalna toksičnost (kašnjenje u rastu, nepotpuno okoštavanje, manji učinci na kostur) ustanovljena je u štakora samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost (25 i 120 mg/kg/dan). U kunića nisu pronađeni dokazi za razvojnu toksičnost pri dozama do 100 mg/kg. Razine kod kojih nema štetnih učinaka za razvoj (NOAEL, od engl. No Adverse Effect Levels) utvrđene su pri 5 mg/kg/dan u štakora i pri 100 mg/kg/dan u kunića, pri čemu je C_{max} bio 45 odnosno

116 puta viši u odnosu na vrijednosti izmjerene u ljudi pri terapijskoj dozi (10 mg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

kukuruzni škrob, prethodno geliran celuloza, mikrokristalna željezov oksid, crveni (E172) željezov oksid, žuti (E172) laktoza hidrat magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Blister čuvajte u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

PVC/PVDC/aluminijski blister.
Pakovanje sa 10 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Administrativno sjedište

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
E-08184 Palau-solità i Plegamans
Barcelona - Španija

Proizvođač gotovog lijeka

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
E-08184 Palau-solità i Plegamans
Barcelona - Španija

Nosilac dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-5407/23 od 29.08.2025.

Odobreno
ALMBIH
29.8.2025.

**Odobreno
ALMBIH
29.8.2025.**