1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RUPATADINA TEVA 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di rupatadina (come fumarato)

Eccipiente con effetti noti: 38 mg di lattosio per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.
Compresse rotonde, di colore salmone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età)
La dose raccomandata è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno, a stomaco pieno o vuoto.

Anziani
La rupatadina deve essere impiegata con cautela negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici
L'uso delle compresse di rupatadina da 10 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. Nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni è raccomandata la somministrazione di rupatadina 1 mg/ml soluzione orale.

Pazienti con insufficienza renale o epatica
Non esiste esperienza clinica nei pazienti con funzione renale o epatica compromessa; attualmente non è raccomandata la somministrazione di rupatadina da 10 mg ai suddetti pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è raccomandata la somministrazione di rupatadina con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di rupatadina con potenti inibitori del CYP3A4, mentre deve essere somministrata con cautela con gli inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).
Può essere necessario l'aggiustamento della dose di substrati sensibili del CYP3A4 (ad es. simvastatina, lovastatina) e substrati del CYP3A4 con una finestra terapeutica stretta (ad es. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) in quanto la rupatadina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).

La sicurezza cardiaca della rupatadina è stata valutata in uno studio approfondito QT/QTc. La rupatadina a dosaggi fino a dieci volte superiori la dose terapeutica non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non ha sollevato alcun problema sulla sicurezza cardiaca. Tuttavia, la rupatadina deve essere usata con cautela in pazienti con riconosciuto prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti con un'ipopotassiemia non corretta, in pazienti con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta.
Le compresse di rupatadina da 10 mg devono essere impiegate con cautela nei pazienti anziani (65 anni di età o più anziani). Sebbene durante i test clinici non siano state osservate differenze globali a livello di efficacia o di sicurezza del farmaco, non è possibile escludere una maggiore sensibilità da parte di alcuni soggetti in età avanzata dato il ridotto numero di pazienti anziani studiati (vedere paragrafo 5.2).
Per l'impiego nei bambini al di sotto dei 12 anni di età e nei pazienti con funzione renale od epatica compromessa, vedere paragrafo 4.2.
A causa della presenza di lattosio monoidrato nelle compresse di rupatadina da 10 mg, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati esclusivamente negli adulti e negli adolescenti (di età superiore a 12 anni) con compresse di rupatadina da 10 mg.

Effetti di altri farmaci sulla rupatadina
La co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, nefazodone) deve essere evitata, mentre la co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A4 (eritromicina, fluconazolo, diltiazem) deve essere effettuata con cautela.

La somministrazione concomitante di 20 mg di rupatadina e ketoconazolo o eritromicina aumenta l'esposizione sistemica alla rupatadina rispettivamente di 10 volte e di 2-3 volte. Tali alterazioni non sono state

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

associate a un effetto sull'intervallo QT o a un aumento delle reazioni avverse rispetto a quando i farmaci venivano somministrati separatamente.

Interazione con il succo di pompelmo: la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina. Questo accade perché il pompelmo contiene una o più sostanze che inibiscono il CYP3A4 e che possono causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come la rupatadina. Inoltre, è stato suggerito che il succo di pompelmo può influenzare il sistema di trasporto intestinale di un farmaco, come quello della glicoproteina P. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo durante il trattamento con la rupatadina.

Effetti della rupatadina su altri farmaci
Si deve fare attenzione quando la rupatadina viene somministrata insieme ad altri farmaci metabolizzati con strette finestre terapeutiche in quanto le conoscenze dell'effetto della rupatadina su altri farmaci sono limitate.

Interazione con l'alcool: dopo la somministrazione di alcool, una dose di 10 mg di rupatadina ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente diversi da quelli provocati dall'assunzione di alcool da solo. Una dose di 20 mg ha aumentato la compromissione causata dall'assunzione di alcool.

Interazione con agenti ad azione depressiva sul SNC: come per altri antistaminici, non sono da escludere interazioni con sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale.

Interazione con statine: aumenti asintomatici della CPK non sono stati riportati comunemente negli studi clinici condotti con la rupatadina. Il rischio di interazioni con le statine, alcune delle quali sono anche metabolizzate dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non è noto. Per questo motivo, la rupatadina deve essere usata con cautela quando viene somministrata contemporaneamente alle statine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati disponibili sull'uso della rupatadina in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A titolo precauzionale, è preferibile evitare l'uso della rupatadina durante la gravidanza.

Allattamento
La rupatadina è escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina venga escreta nel latte materno. Deve essere presa in considerazione la decisione di sospendere l'allattamento al seno o sospendere/cessare la terapia a base di rupatadina tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fertilità
Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Gli studi sugli animali hanno mostrato una significativa riduzione della fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli osservati nell'uomo alla dose terapeutica massima (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La rupatadina da 10 mg non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciononostante, si deve prestare attenzione prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari finché non si stabilisce la reazione soggettiva del paziente alla rupatadina.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, rupatadina 10 mg compresse è stata somministrata ad oltre 2025 pazienti adulti e adolescenti, 120 dei quali hanno ricevuto rupatadina per almeno 1 anno.

Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici controllati sono state sonnolenza (9,5%), cefalea (6,9%) e affaticamento (3,2%).

La maggior parte delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono state di intensità lieve-moderata e generalmente non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Le frequenze delle reazioni avverse sono attribuite come qui di seguito indicato:

Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10)
Non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raro (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000)

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con le compresse di rupatadina da 10 mg durante le sperimentazioni cliniche e le segnalazioni spontanee erano le seguenti:

- Infezioni ed infestazioni
  Non comune: Faringite, Rinite
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
  Non comune: Appetito aumentato
- Patologie del sistema nervoso:
  Comune: Sonnolenza, Cefalea, Capogiro
  Non comune: Disturbo dell'attenzione
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
  Non comune: Epistassi, Secchezza nasale, Tosse, Gola secca, Dolore orofaringeo
- Patologie gastrointestinali
  Comune: Bocca secca

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune: Nausea, Dolore addominale superiore, Diarrea, Dispepsia, Vomito, Dolore addominale, Stipsi

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
  Non comune: Eruzione cutanea
  Raro: Reazioni di ipersensibilità* (incluse reazioni anafilattiche, angioedema e orticaria)
- Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa
  Non comune: Dolore dorsale, Artralgia, Mialgia
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
  Comune: Affaticamento, Astenia
  Non comune: Sete, Malessere, Piressia, Irritabilità
- Esami diagnostici
  Non comune: Creatinfosfochinasi ematica aumentata, Alanina amminotrasferasi aumentata, Aspartato amminotrasferasi aumentata, Prova di funzione epatica anormale, Peso aumentato
- Patologie cardiache
  Raro: Tachicardia e Palpitazioni*

* Reazioni di ipersensibilità, tachicardia e palpitazioni si sono verificate nell'esperienza post-marketing con rupatadina 10 mg compresse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. In uno studio di sicurezza clinica, la rupatadina ad una dose giornaliera di 100 mg per una durata di 6 giorni è stata ben tollerata. La reazione avversa più comune è stata la sonnolenza. Se dovesse verificarsi un'ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere istituito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06A X28.

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, antagonista dell'istamina, ad azione prolungata, con un'attività antagonista selettiva per i recettori H1 periferici. Alcuni dei metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono contribuire parzialmente all'efficacia totale del farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli studi *in vitro* effettuati con la rupatadina ad alte concentrazioni hanno mostrato un'inibizione della degranulazione dei mastociti indotta da stimoli immunologici e non immunologici, così come l'inibizione del rilascio delle citochine, in particolare del TNFα nei mastociti e monociti umani. L'importanza clinica di tali osservazioni è tuttora da confermare.

I test clinici su volontari (n = 375) e pazienti (n = 2650) affetti da rinite allergica e orticaria cronica idiopatica non hanno mostrato alcun effetto significativo sull'elettrocardiogramma quando la rupatadina è stata somministrata a dosi comprese fra 2 mg e 100 mg.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per le condizioni tipo orticaria dato che la fisiopatologia che ne è causa è simile, non tenendo in considerazione l'eziologia, ed anche perché i pazienti cronici possono essere eventualmente reclutati più facilmente. Poiché il rilascio di istamina è la causa in tutte le malattie tipo orticaria, ci si aspetta che rupatadina sia efficace nell'alleviare i sintomi per altre condizioni cliniche tipo orticaria, in aggiunta all'orticaria cronica idiopatica, come suggerito nelle linee guida cliniche.

Nel corso di uno studio clinico controllato verso placebo in pazienti con orticaria cronica idiopatica, la rupatadina è risultata efficace nel ridurre il punteggio medio del prurito rispetto al valore basale, nel corso del periodo di trattamento di 4 settimane (cambiamenti rispetto al valore basale: rupatadina 57,5%, placebo 44,9%) e nel ridurre il numero medio di pomfi (54,3% rispetto al 39,7%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La rupatadina è rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale, con un tmax di circa 0,75 ore dopo l'assunzione. La Cmax media è di 2,6 ng/ml dopo somministrazione di una singola dose orale di 10 mg e di 4,6 ng/ml dopo una singola dose orale di 20 mg. Dopo somministrazione di dosi singole e ripetute, la farmacocinetica della rupatadina si è dimostrata lineare per dosi comprese tra tra 10 e 20 mg. Dopo una dose di 10 mg una volta al giorno per 7 giorni, la Cmax media è di 3,8 ng/ml. La concentrazione plasmatica è diminuita in maniera bi-esponenziale con un'emivita media di eliminazione di 5,9 ore. La percentuale di legame della rupatadina con le proteine plasmatiche è del 98,5-99%.
Dato che la rupatadina non è mai stata somministrata nell'uomo per via endovenosa, non sono disponibili dati sulla sua biodisponibilità assoluta.

Effetti dell'assunzione di cibo

L'assunzione di cibo aumenta l'esposizione sistemica (AUC) alla rupatadina del 23% circa. L'esposizione ad uno dei suoi metaboliti attivi e al metabolita inattivo principale è praticamente la stessa (riduzione del 5% e del 3% circa, rispettivamente). Il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (tmax) della rupatadina ha subito un

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ritardo di 1 ora. La concentrazione plasmatica massima (Cmax) non è stata influenzata dall'assunzione di cibo. Tali differenze sono prive di significato clinico.

Metabolismo ed eliminazione

In uno studio sull'escrezione nell'uomo (40 mg di ^{14}C-rupatadina), il 34,6% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e il 60,9% nelle feci prelevate in 7 giorni. La rupatadina è sottoposta a un metabolismo pre-sistemico notevole quando è somministrata per via orale. La quantità di principio attivo inalterato trovato nell'urina e nelle feci era irrilevante. Ciò significa che la rupatadina viene quasi completamente metabolizzata. Approssimativamente, i metaboliti attivi desloratadina e altri derivati idrossilati hanno rappresentato rispettivamente il 27% e 48% dell'esposizione sistemica totale dei principi attivi. Studi *in vitro* sul metabolismo nei microsomi epatici umani indicano che la rupatadina è metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP 3A4).

Gruppi specifici di pazienti

In uno studio effettuato in volontari sani per il confronto dei risultati nei giovani adulti e nei pazienti anziani, i valori dell'AUC e della Cmax per la rupatadina erano più elevati negli anziani che nei giovani adulti. Presumibilmente, ciò è dovuto ad una diminuzione del metabolismo epatico di primo passaggio negli anziani. Tali differenze non sono state osservate nei metaboliti analizzati. L'emivita media di eliminazione della rupatadina nei volontari anziani e giovani è stata rispettivamente di 8,7 ore e di 5,9 ore. Dato che tali risultati per la rupatadina e per i suoi metaboliti non sono stati clinicamente significativi, si è arrivati alla conclusione che non è necessario effettuare alcuna correzione per l'impiego di una dose di 10 mg negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Una dose più di 100 volte superiore alla dose clinicamente consigliata (10 mg) di rupatadina non ha allungato l'intervallo QTc o QRS né ha provocato aritmia in varie specie animali come i ratti, le cavie e i cani. A concentrazioni almeno 2000 volte superiori alla Cmax raggiunta dopo la somministrazione di una dose di 10 mg negli esseri umani, la rupatadina e uno dei suoi principali metaboliti attivi nei soggetti umani, la 3-idrossidesloratadina, non hanno influenzato il potenziale d'azione cardiaco nelle fibre di Purkinje di cane isolate. In uno studio che ha valutato l'effetto sul canale HERG umano clonato, la rupatadina ha inibito il canale a una concentrazione 1685 volte superiore alla Cmax ottenuta dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina. La desloratadina, il metabolita con l'attività maggiore, non ha avuto effetto ad una concentrazione di 10 micromolare. Studi sulla distribuzione tissutale nei ratti effettuati con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

rupatadina radiomarcata hanno dimostrato che la rupatadina non si accumula nel tessuto cardiaco.

Studi di fertilità nei ratti hanno dimostrato una riduzione significativa della fertilità maschile e femminile alla dose di 120 mg/kg/die, determinando una Cmax di rupatadina 268 volte superiore rispetto a quella ottenuta dopo la somministrazione della dose terapeutica negli esseri umani (10 mg/die). È stata evidenziata tossicità fetale (ritardo nello sviluppo, incompleta ossificazione, alterazioni scheletriche minori) nei ratti solo a dosi tossiche nella madre (25 e 120 mg/kg/die). Nei conigli, non è stata evidenziata alcuna tossicità durante lo sviluppo per dosi fino a 100 mg/kg. I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi sullo sviluppo (NOAEL) sono stati individuati a 5 mg/kg/die nei ratti e a 100 mg/kg/die nei conigli, producendo una Cmax rispettivamente di 45 e 116 volte più alta di quella misurata negli uomini a dosi terapeutiche (10 mg/die).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina PH102
Amido pregelatinizzato
Ossido di ferro rosso (E-172)
Ossido di ferro giallo (E-172)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna in particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC/alluminio.
Confezioni da 20, 30, 50 e 100 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna 4,
20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043937010 - "10 mg compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043937022 - "10 mg compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043937034 - "10 mg compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043937046 - "10 mg compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).