

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pafinur 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller:

rupatadin 10 mg (som fumarat)

Hjälpämne med känd effekt: laktos 58 mg som laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Runda och ljusrosafärgade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av allergisk rinit och urtikaria hos vuxna och ungdomar (över 12 år).

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna och ungdomar (över 12 år)

Rekommenderad dos är 10 mg (en tablett) en gång dagligen med eller utan mat.

Äldre

Pafinur ska användas med försiktighet för äldre (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Pafinur 10 mg tabletter rekommenderas inte att ges till barn under 12 år. Till barn i åldern 2 till 11 år rekommenderas Pafinur 1 mg/ml oral lösning.

Patienter med njur- och leverinsufficiens

Användning av Pafinur 10 mg tabletter rekommenderas för närvarande inte till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion då klinisk erfarenhet för närvarande saknas för dessa patienter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av rupatadin tillsammans med grapefruktjuice rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kombinationen av rupatadin med potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas och rupatadin ska administreras med försiktighet med måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Dosjustering av känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. simvastatin och lovastatin) och CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus och cisaprid)

kan krävas eftersom rupatadin kan öka plasmakoncentrationer av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5). Kardiell säkerhet av Pafinur utvärderades i en grundlig QT/QTc-studie. Upp till 10 gånger terapeutisk dos av Pafinur gav ingen effekt på EKG och innebär därför inga kardiella risker. Pafinur ska emellertid användas med försiktighet hos patienter med känd förlängning av QT-intervallet, patienter med obehandlad hypokalemi, patienter med proarytmiska tillstånd, t.ex. kliniskt signifikant bradykardi och akut myokardischemi.

Pafinur 10 mg tabletter ska användas med försiktighet för äldre (65 år och äldre). Även om inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades i kliniska prövningar kan inte högre känslighet hos vissa äldre personer uteslutas på grund av det låga antalet inskrivna äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Beträffande användning för barn under 12 år och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, se avsnitt 4.2.

På grund av förekomst av laktosmonohydrat i Pafinur 10 mg tabletter ska patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts med Pafinur 10 mg tabletter på vuxna och ungdomar (över 12 år).

Effekter av andra läkemedel på rupatadin

Samtidig administrering med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin och nefazodon) bör undvikas och samtidig medicinering med måttliga CYP3A4-hämmare (erytromycin, flukonazol och diltiazem) bör ske med försiktighet.

Samtidig administrering av Pafinur 20 mg och ketokonazol eller erytromycin ökar systemisk exponering för Pafinur 10 respektive 2–3 gånger. Dessa modifieringar hade inget samband med en effekt på QT-intervallet eller med en ökning av biverkningar i jämförelse med när läkemedlen administrerades för sig.

Interaktion med grapefrukt: Samtidig administrering av grapefruktjuice ökade den systemiska exponeringen för Pafinur 3,5 gånger. Grapefruktjuice ska inte intas samtidigt.

Effekter av rupatadine på andra läkemedel

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig administrering av rupatadin och andra metaboliserade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster eftersom kunskapen om effekten av rupatadin på andra läkemedel är begränsad.

Interaktion med alkohol: Efter administrering av alkohol gav en dos på 10 mg Pafinur marginella effekter i några psykomotoriska beteendetestar även om de inte skilde sig markant från de som framkallades enbart av alkohol. En dos på 20 mg ökade försämringen orsakad av alkoholintag.

Interaktion med CNS-dämpande medel: Precis som för andra antihistaminer kan inte interaktioner med CNS-dämpande medel uteslutas.

Interaktioner med statiner: Asymtomatiska höjningar av CPK har rapporterats som mindre vanliga i kliniska prövningar av Pafinur. Risken för interaktioner med statiner, av vilka några också metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4-isoenzym, är inte känd. Pafinur ska därför användas

med försiktighet vid samtidig administrering av statiner.

Interaktion med midazolam: Efter administrering av 10 mg rupatadin i kombination med 7,5 mg midazolam observerades en lindrig ökning av exponering ($C_{\max}$ och AUC) av midazolam. Därför fungerar rupatadin som en lindrig hämmare av CYP3A4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av Pafinur hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av Pafinur under graviditet.

Amning

Pafinur utsöndras i mjölk hos djur. Det är inte känt om Pafinur utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller utsätta/avbryta behandlingen med Pafinur med hänsyn tagen till nyttan för barnet med amningen och nyttan för kvinnan med behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. Djurstudier har uppvisat en avsevärd minskning av fertilitet vid högre exponeringsnivåer än de som observerats hos människor vid den maximala terapeutiska dosen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pafinur 10 mg har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska ändå iakttas före bilkörning eller användning av maskiner tills patientens individuella reaktion har fastställts.

4.8 Biverkningar

Pafinur 10 mg tabletter har administrerats till över 2 043 vuxna och ungdomar i kliniska studier, varav 120 fick Pafinur under minst ett år.

De vanligaste biverkningarna i kontrollerade kliniska studier var somnolens (9,4 %), huvudvärk (6,9 %), trötthet (3,1 %), asteni (1,5 %), muntorrhet (1,2 %) och yrsel (1,03 %).

De flesta biverkningarna som observerades i kliniska prövningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och de krävde vanligen inte avbrytande av behandlingen.

Frekvenserna av biverkningarna är fördelade enligt nedanstående:

- *Vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- *Mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- *Sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Frekvenserna av biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Pafinur 10 mg tabletter under kliniska prövningar och spontanrapportering var enligt nedanstående:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Infektioner och infestationer		Faryngit Rinit
Metabolism och nutrition		Ökad aptit

Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Uppmärksamhetsstörning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta Torrhet i halsen Epistaxis Nästorrhet Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Buksmärt Smärta i övre delen av buken Diarré Dyspepsi Illamående Kräkningar Förstoppning
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Ryggsmärt Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni Trötthet	Sjukdomskänsla Pyrex Törst Irritabilitet
Undersökningar		Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt blodkreatinfosfokinas Avvikande leverfunktionsprover Viktuppgång

Ytterligare tre sällsynta biverkningar rapporterades efter godkännande: takykardi, hjärklappning och överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk chock, angioödem och urtikaria) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av rupatadin 10 mg tabletter

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. I en klinisk säkerhetsstudie tolererades Pafinur vid daglig dos på 100 mg under 6 dagar väl. De vanligaste biverkningarna var somnolens. Om oavsiktligt intag av mycket höga doser inträffar ska symtomatisk behandling tillsammans med stödjande åtgärder ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod: R06A X28.

Pafinur är andra generationens antihistamin, långtidsverkande histaminantagonist, med selektiv perifer H_1 -receptorantagonistaktivitet. Några av metaboliterna (desloratadin och dess hydroxylerade metaboliter) bibehåller en antihistaminaktivitet och kan delvis bidra till läkemedlets totala effekt.

In vitro-studier med Pafinur i hög koncentration har visat en hämning av mastcellsdegranuleringen inducerad av immunologiska och icke-immunologiska stimuli samt frisättningen av cytokiner, särskilt av $TNF\alpha$ i humana mastceller och monocytter. Den kliniska relevansen av observerade försöksdata har ännu inte fastställts.

Kliniska prövningar hos frivilliga försökspersoner ($n = 393$) och patienter ($n = 2\,650$) med allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria visade inte på någon betydande effekt på elektrokardiogram (EKG) när Pafinur administrerades i doser som varierade från 2 mg och 100 mg.

Kronisk idiopatisk urtikaria studerades som en klinisk modell för urtikariella tillstånd, eftersom den underliggande patofysiologin är likartad oavsett etiologi och eftersom kroniska patienter lättare kan rekryteras prospektivt. Eftersom histaminfrisättning är en bakomliggande orsak vid alla urtikariella sjukdomar förväntas Pafinur ge effektiv symtomlindring vid andra urtikariella tillstånd, utöver kronisk idiopatisk urtikaria, såsom anges i kliniska riktlinjer.

I placebokontrollerade prövningar med patienter med kronisk idiopatisk urtikaria var Pafinur effektiv i att minska medelvärden av klåda från baslinjen under en behandlingsperiod på 4 veckor (förändring jämfört med baslinje: Pafinur 57,5 %, placebo 44,9 %) och minskning av antal hudutslag (54,3 % jämfört med 39,7 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Pafinur absorberas snabbt efter peroral administrering med ett t_{max} på cirka 0,75 timmar efter intag. Medelvärden för C_{max} var 2,6 ng/ml efter en oral engångsdos på 10 mg och 4,6 ng/ml efter en oral engångsdos på 20 mg. Farmakokinetiken för Pafinur var linjär för en dos mellan 10 och 20 mg efter engångsdoser och upprepade doser. Efter en dos på 10 mg en gång dagligen under 7 dagar var medelvärden för C_{max} 3,8 ng/ml. Plasmakoncentrationen följde en biexponentiell minskning med en genomsnittlig elimineringshalveringstid på 5,9 timmar. Bindningshastigheten av rupatadin till plasmaproteiner var 98,5–99 %.

Eftersom rupatadin aldrig har administrerats intravenöst till människa finns inga tillgängliga data om dess absoluta distribution.

Effekt av intag av föda

Intaget av föda ökade den systemiska exponeringen (AUC) för rupatadin med cirka 23 %. Exponeringen för en av dess aktiva metaboliter och till den huvudsakliga inaktiva metaboliten var praktiskt taget densamma (reduktion på cirka 5 % respektive 3 %). Tiden det tog att nå maximal plasmakoncentration (t_{max}) för rupatadin fördröjdes med 1 timme. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) påverkades inte av födointag. Dessa skillnader hade ingen klinisk betydelse.

Metabolism och eliminering

I en studie av utsöndring hos människa (40 mg av ^{14}C -rupatadin) återvanns 34,6 % av den

administrerade radioaktiviteten i urinen och 60,9 % i feces som samlats in under 7 dagar. Rupatadin genomgår betydande försystemisk metabolism när det administreras peroralt. Mängden oförändrad aktiv substans som fanns i urin och feces var obetydlig. Detta innebär att rupatadin metaboliseras nästan fullständigt. De aktiva metaboliterna desloratadin och andre hydroxylerade derivat svarade för ungefär 27 % respektive 48 % av den totala systemiska exponeringen för aktiva substanser. Metabolismstudier *in vitro* av humana levermikrosomer indikerar att rupatadin huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450 (CYP 3A4).

Baserat på studier *in vitro* är den hämmande potentialen av rupatadin mot CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 och UGT2B7 osannolik. Rupatadin förväntas inte hämma följande transportörer i systemisk cirkulation OATP1B1, OATP1B3 och BCRP (bröstcancer-resistensprotein) hepatiskt eller intestinallyt. Vidare upptäcktes en lindrig hämning av intestinallyt P-gp (P-glykoprotein).

Enligt en CYP-induktionsstudie *in vitro* anses risken för induktion av CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4 i levern *in vivo* av rupatadin vara osannolik. Rupatadin fungerar som en lindrig hämmare av CYP3A4 baserat på en studie *in vivo*.

Speciella patientgrupper

I en studie av friska frivilliga försökspersoner för att jämföra resultaten hos unga vuxna och äldre patienter var värdena för AUC och C_{max} för rupatadin högre hos äldre än hos unga vuxna. Detta beror förmodligen på en minskning av första passage-metabolismen i levern hos äldre. Dessa skillnader observerades inte i de analyserade metaboliterna. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för rupatadin hos äldre och unga vuxna var 8,7 timmar respektive 5,9 timmar. Eftersom resultaten för rupatadin och för dess metaboliter inte var kliniskt signifikanta konstaterades att någon justering inte var nödvändig när en dos på 10 mg användes för äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Över 100 gånger den rekommenderade dosen (10 mg) av rupatadin varken förlängde QTc- eller QRS-intervall eller framkallade arytm hos olika djurarter såsom råttor, marsvin och hundar. Rupatadin och en av de huvudsakliga aktiva metaboliterna hos människor, 3-hydroxidesloratadin, påverkade inte hjärtats aktionspotential i isolerade Purkinjeträddar från hund vid koncentrationer på minst 2000 gånger högre än C_{max} uppnått efter administrering av en dos på 10 mg hos människor. I en studie som utvärderade effekten på klonad human HERG-kanal hämmade rupatadin den kanalen vid en koncentration som var 1685 gånger högre än C_{max} erhållen efter administrering av 10 mg Pafinur. Desloratadin, den metabolit med störst aktivitet, hade ingen effekt vid en 10 mikromolär koncentration. Studier av vävnadsdistribution i råttor med radioaktivt märkt rupatadin visade att rupatadin inte ackumuleras i hjärtvävnad.

En signifikant reduktion av fertiliteten hos han- och honråtta förekom vid den höga dosen på 120 mg/kg/dag som gav C_{max} 268 gånger vad som uppmättes hos människor vid den terapeutiska dosen (10 mg/dag). Fostertoxicitet (försenad tillväxt, ofullständig förbening, mindre skelettfynd) rapporterades hos råttor endast vid modertoxiska dosnivåer (25 och 120 mg/kg/dag). Inga tecken på utvecklingstoxicitet noterades i kaniner vid doser på upp till 100 mg/kg. Inga biverkningsnivåer på utveckling fastslogs vid 5 mg/kg/dag i råttor och 100 mg/kg/dag i kaniner som gav C_{max} 45 respektive 116 gånger högre än de som uppmättes hos människor vid den terapeutiska dosen (10 mg/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Förgelatiniserad majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Röd järnoxid (E-172)
Gul järnoxid (E-172)
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister.

Förpackningar på 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 och 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spanien)
Telefon: +34 93 864 96 92
Fax: +34 93 864 66 06
E-postadress: corp@uriach.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49269

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-25