

# EU RISK MANAGEMENT PLAN (EU-RMP)

## RUPATADINA URIACH

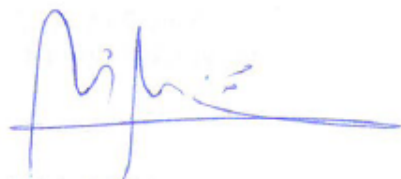
### **MARKETING AUTHORISATION HOLDER/APPLICANT:**

J. URIACH Y COMPAÑIA, S.A.  
Av. Camí Reial 51-57  
08184 - Palau-Solità i Plegamans  
Barcelona, Spain

Version 1.1

Jul 2015

*This is a Polish translation of section VI.2 of the RMP approved in the procedure ES/H/0305/0001/DC*

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Nuria Majó', written over a horizontal line.

*Nuria Majó  
Regulatory Affairs Dpt.  
J. Uriach y Compañía, SA*

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Rupatadinum przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### Alergiczny nieżyt nosa

W Europie około 3–20% ludzi rocznie cierpi na alergiczny nieżyt nosa (Skoner, 2001; Bousquet, 2001). Wśród dzieci chłopcy cierpiący na alergiczny nieżyt nosa przeważają liczebnie nad dziewczynkami, jednak te proporcje ulegają wyrównaniu w dorosłym wieku. Objawy alergicznego nieżytu nosa w 80% przypadków rozwijają się przed osiągnięciem 20 roku życia.

Alergiczny nieżyt nosa wydaje się występować częściej u osób pochodzących z wyższych klas socjoekonomicznych, rasy innej niż biała, na terenach odznaczających się wyższym zanieczyszczeniem, u osób z przypadkami alergii w rodzinie oraz osób urodzonych w sezonie pylenia. Dodatkowo stwierdzono, że alergiczny nieżyt nosa w większym stopniu są narażone pierwotne dzieci.

Nasilenie alergicznego nieżytu nosa sięga od łagodnego do poważnie zmniejszającego sprawność, wywierając znaczny wpływ na jakość życia za sprawą uczucia zmęczenia, obniżonej wydajności i koncentracji w pracy, bólu głowy oraz złego samopoczucia (Bousquet 2001, Mullol J. 2009, de la Hoz 2009).

#### Pokrzywka

Pokrzywka występuje częściej niż przypuszczano do tej pory. Około 8–15% lub nawet 20% ludzi doświadczy ostrego epizodu pokrzywki w jakimś momencie swojego życia (Zuberbier 2007, Greaves, 1995). Na podstawie opublikowanych danych można stwierdzić, że na tę przypadłość może cierpieć od 15 do 23% populacji. U około 25% pacjentów, u których wystąpiła pokrzywka, może się ona przerodzić w stan przewlekły (Greaves, 1995). Przypadłość może dotyczyć wszystkich grup wiekowych, najczęściej odnotowywano ją jednak w grupie osób między 20 i 40 rokiem życia, przy czym kobiety są bardziej narażone niż mężczyźni. Pokrzywka często przyczynia się do obniżenia jakości życia (Zuberbier 2007; Staubach et al, 2011).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Zbadano pacjentów dorosłych i nastoletnich mających różne postaci alergicznego nieżytu nosa (AR, Allergic Rhinitis) oraz przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną (CIU, Chronic Idiopathic Urticaria).

Odnośnie do alergicznego nieżytu nosa przeprowadzono w 12 krajach badania dotyczące zastosowania innowacyjnego produktu (Rupafin®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa: 6 badań dotyczących przewlekłego alergicznego nieżytu nosa (PAR, Perennial Allergic Rhinitis) (badania fazy II–IV) oraz 9 badań dotyczących sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR,

Seasonal Allergic Rhinitis) (badania fazy I–IV). Wszystkie badania były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami z równoległymi grupami, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, z wyjątkiem badania ekspozycji fotograficznej (IC04RUP/II/02) oraz badania ekspozycji na prowokację alergenem (UR/FC96/IB-02), będących randomizowanymi badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby zastosowaniem placebo. Pięć badań dotyczących sezonowego alergicznego nieżyty nosa (FC/97/III-01, FC/97/III-03, FC/97/III-04, FC/98/III-04 i IC05RUP/4/3) oraz cztery badania dotyczące przewlekłego nieżyty nosa (FC/98/III-01, FC/98/III-02, FC/98/III-03 i IC06RUP/3/04) przeprowadzono porównując lek badany z innym lekiem stosowanym w tym wskazaniu.

Docelową populację stanowi pacjenci (w wieku 12–65 lat) cierpiący na alergiczny nieżyt nosa o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Główną zmienną skuteczności był wskaźnik nasilenia objawów (TSS, Total Symptoms Score). Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność stosowania rupatadyny u pacjentów cierpiących na sezonowy lub przewlekły alergiczny nieżyt nosa.

W odniesieniu do przewlekłej pokrzywki idiopatycznej przeprowadzono 2 randomizowane, wielośrodkowe badania metodą podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi, z użyciem placebo. Badanie IC02RUP/II/02 miało na celu ustalenie dawki. Badanie IC010RUP/3/04 miało na celu ocenę skuteczności rupatadyny w dawce 10 mg i 20 mg w porównaniu z placebo.

W badaniu uczestniczyli pacjenci (w wieku 12–65 lat) z aktywną postacią przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Główną zmienną skuteczności był wskaźnik średniego natężenia świądu. Stwierdzono skuteczność rupatadyny w łagodzeniu objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w porównaniu z placebo.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Rupatadyna okazała się skuteczna u pacjentów leczonych w warunkach badań klinicznych, bez rozróżnienia na wiek, rasę lub płeć. Należy jednak zauważyć, że dysponujemy ograniczonymi informacjami na temat skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania rupatadyny w postaci tabletek u dzieci, osób starszych, pacjentów z problemami zdrowotnymi dotyczącymi nerek lub wątroby oraz kobiet w ciąży i karmiących, ponieważ w badaniach klinicznych wzięło udział niewielu pacjentów o takiej charakterystyce. Z tego względu rupatadynę firmy Uriach w dawce 10 mg należy stosować z rozwagą u pacjentów w wieku 65 i więcej lat; nie zaleca się jej stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ani u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby. Ze względów ostrożności należy unikać stosowania rupatadyny u kobiet w ciąży.

Na podstawie wiedzy dotyczącej innych leków przeciwhistaminowych nie można również wykluczyć możliwych interakcji między rupatadyną a innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta.

#### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Znane informacje	Zapobieganie
Zaburzenia rytmu serca (tachykardia, kołatanie serca)	Jak w przypadku innych leków przeciwhistaminowych, niektórzy pacjenci podczas przyjmowania rupatadyny mogą odczuwać czasami zaburzenia rytmu serca, wyrażające się zazwyczaj jego przyspieszeniem. Takie zaburzenia odznaczają się zazwyczaj nasileniem od łagodnego do niskiego, a ich objawy ustępują lub ich nasilenie ulega złagodzeniu po zakończeniu leczenia.	Stosowanie produktu z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi problemami kardiologicznymi, monitorowanie wczesnych objawów oraz przerwanie leczenia w razie konieczności.
Reakcje związane z nadwrażliwością na lek	Leki przeciwhistaminowe, w tym rupatadyna, mogą wywoływać reakcje związane z nadwrażliwością u predysponowanych pacjentów. Reakcje związane z nadwrażliwością na lek mogą mieć różne objawy kliniczne, głównie w postaci niepożądanych reakcji skórnych o różnym nasileniu: od łagodnego po ciężkie. Zazwyczaj objawy ustępują lub ich nasilenie ulega złagodzeniu po zakończeniu leczenia.	Stosowanie produktu z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną wrażliwością na leki przeciwhistaminowe lub inne, monitorowanie wczesnych objawów oraz przerwanie leczenia w razie konieczności.

##### Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Znane informacje (łącznie z przyczyną uznania za potencjalne zagrożenie)
użycie u pacjentów pediatrycznych we wskazaniach innych od zatwierdzonych	Istnieje potencjalne ryzyko użycia rupatadyny u pacjentów pediatrycznych. Rupatadyna w dawce 10 mg w postaci tabletek jest dopuszczona do stosowania wyłącznie jako lek na alergiczny nieżyt nosa i pokrzywkę u osób dorosłych i nastolatków (powyżej 12 roku życia). Biorąc to pod uwagę, podmiot odpowiedzialny uwzględnił użycie rupatadyny u młodszych jako jedno z potencjalnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z produktem.
Uszkodzenia wątroby	U pacjentów przyjmujących inne leki przeciwhistaminowe zaobserwowano rzadkie przypadki zmiany wyników testów wątrobowych lub enzymów wątrobowych. Podczas badań klinicznych z zastosowaniem rupatadyny zaobserwowano również z bardzo niską częstotliwością (0,14%) wzrost

Zagrożenie	Znane informacje (łącznie z przyczyną uznania za potencjalne zagrożenie)
	poziomu enzymów wątrobowych. Nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia w postaci uszkodzenia wątroby.
Uszkodzenia tkanki mięśniowej	Rzadkim zdarzeniem niepożądanym podczas przyjmowania rupatadyny są bóle mięśniowe. Mimo braku dowodów nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia w postaci miopatii (uszkodzenia tkanki mięśniowej).

#### Istotne brakujące informacje

Zagrożenie	Znane informacje
Ograniczone informacje dotyczące skutków stosowania leku u dzieci, osób starszych, pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby oraz kobiet w ciąży i karmiących	Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących kobiet w ciąży lub karmiących, osób starszych lub pacjentów z odpowiednimi współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby bądź nerek. W badaniach klinicznych dotyczących rupatadyny brała udział ograniczona liczba dzieci (306 dzieci w wieku od 2 do 12 lat) i obecnie dysponujemy również ograniczoną ilością danych dotyczących stosowania rupatadyny w tej populacji po wprowadzeniu leku do obrotu.
Interakcje lekowe	Interakcje lekowe z udziałem innych leków przeciwhistaminowych zostały opisane w publikacjach naukowych, z uwzględnieniem ich metabolizmu oraz aktywności biologicznej głównego leku oraz jego metabolitów. Na podstawie obecnie dostępnych informacji nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka interakcji lekowych z udziałem rupatadyny.

#### **VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Charakterystyka produktu oraz ulotk adla pacjenta, znajdująca się w opakowaniu rupatadyny zawierające szczegółowe informacje dotyczące stosowania leku, zagrożeń oraz zaleceń w zakresie ich minimalizowania są dokumentami publicznymi, dostępnymi na stronach internetowych agencji i urzędów ds. służby zdrowia. Zostały takie dołączone do aneksu 2. niniejszego planu zarządzania ryzykiem.

Rupatadyna nie odznacza się specjalnymi wymaganiami, warunkami lub ograniczeniami dotyczącymi jej bezpiecznego i skutecznego stosowania, w związku z czym dodatkowe środki minimalizowania zagrożeń nie zostały uznane za niezbędne.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Obecnie nie planuje się żadnych badań dotyczących skuteczności leku po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu.

Nie nałożono obowiązku przeprowadzenia żadnego badania jako warunku uzyskania dopuszczenia do obrotu.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Najważniejsze zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem na osi czasu

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagrożenia dla bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
1.0 oraz 1.1	czerwiec 2014 r (1.0) lipiec 2015 r (1.1)	Zidentyfikowane zagrożenie: Zaburzenia rytmu serca Reakcje związane z nadwrażliwością (łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka)  Potencjalne zagrożenie Uszkodzenia wątroby Uszkodzenia tkanki mięśniowej Stosowanie we wskazaniach innych niż zatwierdzone , w tym stosowanie u dzieci poniżej 12 r.ż	Pierwsza przedłożona wersja planu zarządzania ryzykiem dotycząca rupaadyny firmy Uriach w dawce 10 mg, w postaci tabletek