

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupatadine EG 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg rupatadine (als fumarate).

Hulpstof met bekend effect
38,00 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Ronde, licht zalmkleurige tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van allergische rinitis en urticaria bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar)

De aanbevolen dosis bedraagt 10 mg (één tablet) eenmaal per dag, met of zonder voedsel.

Ouderen

Rupatadine moet bij ouderen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Rupatadine EG 10 mg tabletten wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen van 2 tot 11 jaar, wordt de toediening van rupatadine 1 mg/ml drank aanbevolen.

Nier- of leverinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties, is het gebruik van rupatadine 10 mg tabletten momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van rupatadine samen met pompelmoessap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). De combinatie van rupatadine met krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden en de combinatie met matige CYP3A4-remmers dient met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Een dosisaanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. simvastatine, lovastatine) en van CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index (bijv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) zou nodig kunnen zijn, aangezien rupatadine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

De cardiale veiligheid van rupatadine werd bepaald in een grondige QT/QTc-studie. Bij een blootstelling aan 10 keer de therapeutische dosis veroorzaakte rupatadine geen enkel effect op het ECG en is er dus geen reden voor ongerustheid wat de cardiale veiligheid betreft. Rupatadine moet echter met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een gekende verlenging van het QT-interval, bij patiënten met een niet-gecorrigeerde hypokaliëmie en bij patiënten met aanhoudende proaritmie, zoals klinisch significante bradycardie en acute ischemie van het myocard.

Rupatadine 10 mg-tabletten moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen (65 jaar en ouder). Hoewel er geen algemene verschillen in doeltreffendheid of veiligheid werden vastgesteld tijdens klinische proeven, kan een grotere gevoeligheid van bepaalde ouderen niet worden uitgesloten, gezien het lage aantal ouderen dat bij de klinische proeven werd betrokken (zie rubriek 5.2).

Met betrekking tot het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.2.

Wegens de aanwezigheid van lactosemonohydraat in dit geneesmiddel mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) met rupatadine 10 mg tabletten.

Effecten van andere geneesmiddelen op rupatadine

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers, clarithromycine, nefazodon) dient vermeden te worden en gelijktijdige toediening met matig sterke CYP3A4-remmers (erythromycine, fluconazol, diltiazem) dient met voorzichtigheid te gebeuren.

De gelijktijdige toediening van rupatadine 20 mg en ketoconazol of erythromycine verhoogt de systemische blootstelling aan rupatadine respectievelijk met een factor 10 en 2-3. Deze wijzigingen gingen niet gepaard met een invloed op het QT-interval of met een stijging van de ongewenste effecten in vergelijking met de afzonderlijk toegediende geneesmiddelen.

Interactie met pompelmoes

De gelijktijdige toediening van pompelmoessap verhoogde de systemische blootstelling aan rupatadine met 3,5 keer. Dit gebeurt omdat pompelmoessap één of meer stoffen bezit die het CYP3A4-enzym remmen en de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die via dit CYP3A4-enzym gemetaboliseerd worden, zoals rupatadine, kan verhogen. Bovendien werd gesuggereerd dat pompelmoes een invloed kan hebben op de intestinale geneesmiddeltransportsystemen zoals de glycoproteïne-P. Pompelmoessap mag niet tegelijk met rupatadine ingenomen worden.

Effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer rupatadine samen toegediend wordt met andere gemetaboliseerde geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, aangezien de kennis over het effect van rupatadine op andere geneesmiddelen beperkt is.

Interactie met alcohol

Na toediening van alcohol had een dosis van 10 mg rupatadine lichte effecten bij bepaalde psychomotorische prestatietesten, hoewel ze niet significant verschilden van de effecten die optraden bij de toediening van alcohol alleen. Een dosis van 20 mg verhoogde de negatieve effecten veroorzaakt door de inname van alcohol.

Interactie met CZS-depressoren

Zoals met andere antihistaminica kunnen interacties met CZS-depressoren niet worden uitgesloten.

Interactie met statines

Asymptomatische CPK-verhogingen werden soms in klinische studies met rupatadine gemeld. Het risico op interacties met statines, waarvan sommige ook worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450 CYP3A4 iso-enzym is onbekend. Omwille van deze redenen moet rupatadine met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met statines.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkt aantal gegevens beschikbaar over het gebruik van rupatadine bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzichtigheidsmaatregel verdient het de voorkeur het gebruik van rupatadine tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Rupatadine wordt in de melk van dieren uitgescheiden. Het is niet bekend of rupatadine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een beslissing moet worden genomen of hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met rupatadine moet worden gestaakt, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid. Dierexperimenteel onderzoek duidde op een significant verminderde vruchtbaarheid bij blootstelling aan hogere concentraties dan diegene die waargenomen werden bij de mens bij de maximale therapeutische dosering (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rupatadine 10 mg had geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Oplettendheid is echter geboden voordat men een voertuig bestuurt of een machine bedient tot de individuele reactie van de patiënt op rupatadine werd vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Rupatadine 10 mg tabletten werd toegediend aan meer dan 2025 volwassen en adolescentie patiënten in klinische studies, waarvan 120 gedurende minstens 1 jaar rupatadine toegediend kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen in gecontroleerde klinische studies waren slaperigheid (9,5%), hoofdpijn (6,9%) en vermoeidheid (3,2%).

De meeste bijwerkingen die in klinische proeven werden waargenomen waren licht tot matig in ernst en vereisten gewoonlijk geen stopzetting van de therapie.

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt ingedeeld:

- *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- *Zelden* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

De frequenties van bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die tijdens klinische studies werden behandeld met rupatadine 10 mg tabletten, waren als volgt:

Infecties en parasitaire aandoeningen

- *Soms*: Faryngitis, rinitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- *Soms*: Toegenomen eetlust

Zenuwstelselaandoeningen:

- *Vaak*: Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
- *Soms*: Stoornis in oplettendheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- *Soms*: Epistaxis, droge neus, hoest, droge keel, orofaryngeale pijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

- *Vaak*: Droge mond
- *Soms*: Misselijkheid, pijn in de bovenbuik, diarree, dyspepsie, braken, buikpijn, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

- *Soms*: Huiduitslag
- *Zelden*: overgevoelighedsreacties* (waaronder anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria)

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- *Soms*: Rugpijn, artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- *Vaak*: Vermoeidheid, Asthenie
- *Soms*: Dorst, malaise, pyrexie, prikkelbaarheid

Onderzoeken

- *Soms*: Verhoogde bloedspiegel van creatinefosfokinase, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, abnormale leverfunctietest, gewichtstoename

Hartaandoeningen

- *Zelden*: Tachycardie en hartkloppingen*

* Overgevoelighedsreacties, tachycardie en hartkloppingen werden gerapporteerd tijdens postmarketingervaring met rupatadine 10 mg tabletten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Tijdens een klinische veiligheidsstudie werd een dagelijkse dosis van 100 mg rupatadine gedurende 6 dagen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerking was slaperigheid. In geval van een accidentele inname van zeer hoge doses moet een symptomatische behandeling met ondersteunende maatregelen worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC-code: R06A X28.

Rupatadine is een antihistaminicum van de tweede generatie, een langwerkende histamine-antagonist, met een selectieve antagonistische werking op de perifere H₁-receptoren. Sommige metabolieten (desloratadine en haar gehydroxyleerde metabolieten) behouden een antihistaminische activiteit en kunnen gedeeltelijk bijdragen aan de algemene werkzaamheid van het geneesmiddel.

In-vitro-studies met rupatadine bij hoge concentratie hebben een inhibitie getoond van de degranulatie van de mastocyten geïnduceerd door immunologische en niet-immunologische stimuli alsook de vrijmaking van cytokines, in het bijzonder TNF α in menselijke mastocyten en monocytten. De klinische relevantie van de geobserveerde experimentele gegevens moet nog worden bevestigd.

Klinische studies bij vrijwilligers (n=375) en patiënten (n=2650) met allergische rinitis en chronische idiopathische urticaria, toonden geen bijzondere invloed op het electrocardiogram, wanneer rupatadine werd toegediend met doses van 2 mg tot 100 mg.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is rupatadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In placebogecontroleerde studies bij patiënten met chronische idiopathische urticaria was rupatadine doeltreffend door een vermindering van de gemiddelde score van jeuk ten opzichte van de basislijn over een behandelingsperiode van 4 weken (wijziging in vergelijking met de basislijn: rupatadine 57,5%, placebo 44,9%) en door de daling van het aantal papels (54,3% versus 39,7%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Rupatadine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening met een t_{max} van ongeveer 0,75 uur na de inname. De gemiddelde concentratie C_{max} bedroeg 2,6 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 10 mg en 4,6 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 20 mg. De farmacokinetiek van rupatadine verliep lineair voor een dosis tussen 10 en 20 mg na een eenmalige dosis en herhaalde doses. Na een dagelijkse dosis van 10 mg gedurende 7 dagen bedroeg de gemiddelde C_{max} van 3,8 ng/ml. De plasmaconcentratie volgde een bi-exponentiële daling met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 5,9 uren. Rupatadine is voor 98,5-99% gebonden aan plasmaproteïnen.

Aangezien rupatadine bij de mens nooit langs intraveneuze weg werd toegediend, bestaat er geen informatie over de absolute biologische beschikbaarheid.

Effect van de inname van voedsel

De inname van voedsel verhoogt de systemische blootstelling (AUC) aan rupatadine met ongeveer 23%. De blootstelling aan één van zijn actieve metabolieten en aan de belangrijkste inactieve metaboliet was praktisch identiek (daling van respectievelijk ongeveer 5% en 3%). De tijd die nodig is om de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van rupatadine te bereiken werd met één uur verlengd. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) werd niet beïnvloed door de inname van voedsel. Deze verschillen hadden geen klinische betekenis.

Biotransformatie en eliminatie

In een studie van de menselijke excretie (40 mg ^{14}C -rupatadine) werd 34,6% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en 60,9% in de feces, na een periode van 7 dagen. Rupatadine kent een belangrijk presystemisch metabolisme wanneer het langs orale weg wordt toegediend. De hoeveelheden actieve stof die onveranderd in de urine en feces werden teruggevonden, waren onbeduidend. Dit betekent dat rupatadine bijna volledig wordt gemetaboliseerd. In grote lijnen, vertegenwoordigden de actieve metabolieten, desloratadine en andere gehydroxyleerde derivaten, respectievelijk 27% en 48% van de totale systemische blootstelling van de werkzame stoffen. De *in-vitro*-metabolismestudies op menselijke hepatische microsomen tonen aan dat rupatadine vooral door het cytochroom P450 (CYP 3A4) wordt gemetaboliseerd.

Specifieke patiëntengroepen

In een studie met gezonde vrijwilligers uitgevoerd om de resultaten te vergelijken bij jonge volwassenen en ouderen, waren de waarden van AUC en C_{max} voor rupatadine hoger bij de oudere dan bij de jonge volwassenen. Dit is wellicht te wijten aan een daling van het first-pass levermetabolisme bij ouderen. Deze verschillen werden niet geobserveerd voor de geanalyseerde metabolieten. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij ouderen en jonge vrijwilligers bedroeg respectievelijk 8,7 en 5,9 uren. Aangezien deze resultaten zowel voor rupatadine als voor zijn metabolieten klinisch niet significant waren, werd besloten dat het niet nodig was de dosis van 10 mg bij ouderen aan te passen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar farmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogene potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit.

Meer dan 100 keer de aanbevolen klinische dosis (10 mg) rupatadine verhoogde noch het QTc- noch het QRS-interval en veroorzaakte bij verschillende diersoorten zoals ratten, cavia's en honden ook geen aritmie. Rupatadine en één van zijn belangrijkste actieve metabolieten bij de mens, 3-hydroxydesloratadine, hadden in concentraties van minstens 2000 keer hoger dan de C_{max} die na toediening van een dosis van 10 mg bij de mens werd behaald, geen invloed op de potentiële cardiale werking van de geïsoleerde Purkinjevezels afkomstig van honden. In een studie die het effect op het HERG-kanaal, een humane recombinant, bestudeerde, inhiberde rupatadine dit kanaal in een concentratie die 1685 keer hoger was dan de C_{max} die na toediening van 10 mg rupatadine wordt verkregen. Desloratadine, de metaboliet met de grootste activiteit, had geen effect bij een 10 micromoleculaire concentratie. Studies op de weefseldistributie bij ratten met radiogemerkte rupatadine toonden aan dat rupatadine zich niet in het hartweefsel ophoopt.

Bij ratten trad een significante daling van de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke dieren op, aan de hoge dosis van 120 mg/kg/dag, wat leidt tot een C_{max} van rupatadine die 268 keer hoger ligt dan

die gemeten bij de mens aan de therapeutische dosis (10 mg/dag). Bij ratten werd enkel met maternotoxische doses (25 en 120 mg/kg/dag) foetale toxiciteit (groevertraging, onvoldoende beenvorming, mineure vaststellingen ter hoogte van het skelet) gerapporteerd. Bij konijnen werd geen bewijs van ontwikkelingstoxiciteit genoteerd met doses tot 100 mg/kg. De ontwikkelings "No Adverse Effect Levels" werden vastgesteld voor ratten op 5 mg/kg/dag en voor konijnen op 100 mg/kg/dag, leidend tot een C_{max} respectievelijk 45 en 116 maal hoger dan die gemeten bij de mens op therapeutische dosis (10 mg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose PH 102
Gepregelatiniseerd zetmeel
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Verpakkingen van 20, 30, 50 en 100 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE489484

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 23/02/2016
Datum van de laatste verlenging: XX/XX/XXXX.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2020