

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupatall 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat:

10 mg rupatadine (als fumarate)

Hulpstoffen met bekend effect: 57,57 mg lactose, als lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ronde tabletten in lichte zalmroze kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

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

Bejaarden

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

Pediatrische patiënten

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

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van rupatadine samen met pompelmoessap is niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van rupatadine met krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden en in combinatie met matige CYP3A4-remmers is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Een dosisaanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (zoals simvastatine, lovastatine) en van CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische breedte (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) kan nodig zijn omdat 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 van rupatadine kon geen enkel effect op het ECG worden vastgesteld en is er dus geen reden voor ongerustheid voor 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, bij patiënten met aanhoudende proaritmie, zoals klinisch significante bradycardie, acute ischemie van het myocard.

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

Voor een gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij patiënten met beschadigde nier- of leverfuncties verwijzen we naar rubriek 4.2.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken, wegens de aanwezigheid van lactosemonohydraat in rupatadine 10 mg tabletten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) met rupatadine 10 mg tabletten uitgevoerd.

Effecten van andere geneesmiddelen op rupatadine

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, HIV-proteaseremmers, claritromycine, nefazodone) dient vermeden te worden en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van matig sterke CYP3A4-remmers (zoals erythromycine, fluconazole, diltiazem).

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 een afzonderlijke toediening van de geneesmiddelen.

Interactie met pompelmoessap: een gelijktijdige toediening met pompelmoessap verhoogt de systemische blootstelling aan rupatadine met 3,5 keer. Pompelmoessap mag daarom niet tegelijkertijd worden ingenomen.

Effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen

Rupatadine moet voorzichtig gebruikt worden in combinatie met andere gemetaboliseerde geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte, omdat weinig geweten is over de effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen.

Interactie met alcohol: na de 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 die door alcohol werden veroorzaakt.

Interactie met depressoren van het centrale zenuwstelsel (CZS): net als voor andere antihistaminica kunnen interacties met depressoren van het CZS 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 isoenzym is onbekend. Omwille van deze redenen moet rupatadine met voorzichtigheid worden gebruikt als het tegelijkertijd wordt toegediend met statines.

Interactie met midazolam: na de toediening van 10 mg rupatadine in combinatie met 7,5 mg midazolam is een licht verhoogde blootstelling (C_{max} en AUC) aan midazolam waargenomen. Dat betekent dat rupatadine een licht remmende werking op CYP3A4 heeft.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van rupatadine bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten aan voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Bij wijze van voorzorg is het beter het gebruik van rupatadine tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Rupatadine wordt uitgescheiden in melk van dieren. Het is onbekend of rupatadine uitgescheiden wordt in moedermelk bij de mens. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met rupatadine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar in verband met de vruchtbaarheid. Dierstudies duiden op een significant verminderde vruchtbaarheid bij blootstelling aan hogere concentraties dan diegene die gemeten werden bij de mens bij een 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 op het vermogen om machines te bedienen.

Oplettendheid is echter geboden voordat men een voertuig bestuurt of machine bedient tot de individuele reactie van de patiënt op rupatadine vaststaat.

4.8 Bijwerkingen

Rupatadine 10 mg tabletten werd toegediend aan meer dan 2043 volwassen en adolescente patiënten in klinische studies, 120 van hen kregen gedurende minstens 1 jaar rupatadine toegediend.

De meest voorkomende bijwerkingen in de gecontroleerde klinische proeven waren slaperigheid (9,4%), hoofdpijn (6,9%), vermoeidheid (3,1%), asthenie (1,5%), droge mond (1,2%) en duizeligheid (1,03%).

De meerderheid van de bijwerkingen die tijdens de klinische studies werden vastgesteld, waren licht tot matig ernstig. Deze bijwerkingen leidden meestal niet tot een stopzetting van de behandeling.

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt ingedeeld:

- *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

De frequenties van bijwerkingen, die werden gerapporteerd bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met rupatadine 10 mg tabletten en deze die spontaan werden gemeld, waren als volgt:

Systeem/orgaanklassen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Faryngitis Rinitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid	Aandachtsstoornissen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest Droge keel Epistaxis Droge neus Orofaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Buikpijn Pijn in de bovenbuik Diarree Dyspepsie Nausea Braken Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Gewrichtspijn Rugpijn Spierpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie Vermoeidheid	Malaise Pyrexie Dorst Prikkelbaarheid
Onderzoeken		Verhoogde alanineaminotransferase Verhoogde aspartaataminotransferase Verhoogde bloedspiegel van creatinefosfokinase Abnormale leverfunctietest Gewichtstoename

Daarnaast werden in de periode na toelating drie zeldzame bijwerkingen gemeld: tachycardie, hartkloppingen en overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria) zijn in het kader van geneesmiddelenbewaking gemeld bij gebruik van tabletten met 10 mg rupatadine.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.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 moeten worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere 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 van de 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 zeer hoge concentratie hebben een inhibitie getoond van de degranulatie van de mastocyten geïnduceerd door immunologische en niet-immunologische stimuli en alsook van de vrijmaking van cytokines, in het bijzonder TNF_α, in menselijke mastocyten en monoccyten. De klinische relevantie van deze geobserveerde experimentele gegevens moet nog worden bevestigd. Klinische studies bij vrijwilligers (n=393) en patiënten (n=2650) met allergische rhinitis, en chronische idiopathische urticaria, toonden geen bijzondere invloed op het elektrocardiogram, wanneer rupatadine werd gebruikt met dosissen van 2 mg tot 100 mg.

Chronische idiopathische urticaria werd bestudeerd als klinisch model bij urticaire toestanden, aangezien de onderliggende pathofysiologie, ongeacht de oorzaak, gelijkaardig is en omdat chronische patiënten gemakkelijker kunnen gerekruteerd worden naar de toekomst toe. Aangezien de vrijgave van histamine een causale factor is bij alle urticaire ziektes, wordt verwacht dat rupatadine werkzaam is door het verlenen van symptomatische verlichting bij andere urticaire toestanden, naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd wordt 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 45 minuten 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 verloopt lineair voor een dosis tussen 10 en 20 mg na een eenmalige dosis en herhaalde dosissen. Na een dagelijkse dosis van 10 mg gedurende een week bedroeg de gemiddelde C_{max} van 3,8 ng/ml.

De plasmaconcentratie volgt 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 voedsel op de absorptie

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 door de inname van voedsel niet beïnvloed. Deze verschillen hebben geen klinische betekenis.

Metabolisme en eliminatie

In een studie van de menselijke excretie (40 mg ^{14}C -rupatadine) werd 34,6% van de toegediende radioactiviteit in de urine en 60,9% in de stoelgang teruggevonden, 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 stoelgang werden teruggevonden, zijn onbeduidend. Dit betekent dat rupatadine praktisch volledig wordt gemetaboliseerd. In grote lijnen, vertegenwoordigen 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.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is een remmende werking van rupatadine op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 en UGT2B7 onwaarschijnlijk. Er wordt aangenomen dat zich in de systemische bloedsomloop bevindend rupatadine geen remmende werking heeft op de transporteiwitten OATP1B1, OATP1B3 en BCRP (borstkankerresistentie-eiwit) in lever en darmen. Verder is er een licht remmende werking op het intestinaal P-gp (P-glycoproteïne) waargenomen.

Op basis van een *in-vitro*-onderzoek naar inductie van CYP-enzymen wordt het risico van inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 door rupatadine *in-vivo* in de lever als onwaarschijnlijk beschouwd. Op basis van een *in-vivo*-onderzoek heeft rupatadine een licht remmende werking op CYP3A4.

Specifieke patiëntgroepen

In een studie met gezonde vrijwilligers uitgevoerd om de resultaten te vergelijken bij jonge volwassenen en bejaarde patiënten, waren de waarden van AUC en C_{max} voor rupatadine hoger bij de bejaarden dan bij jonge volwassenen. Dit is wellicht te wijten aan een daling van het first-pass levermetabolisme bij de oudere vrijwilligers. Deze verschillen werden niet geobserveerd voor de geanalyseerde metabolieten.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij bejaarde en jonge vrijwilligers bedroeg respectievelijk 8,7 en 5,9 uren. Omdat deze resultaten zowel voor rupatadine als voor zijn metabolieten klinisch niet significant zijn, werd besloten dat het niet nodig was de dosis van 10 mg bij bejaarden aan te passen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

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 Purkinje-vezels afkomstig van honden. In een studie die het effect op het HERG-kanaal, een humane recombinant, bestudeerde, inhibeerde rupatadine dit kanaal in een concentratie die 1685 keer hoger was dan de C_{max} die na toediening van 10 mg rupatadine wordt vastgesteld.

Desloratadine, de metaboliet met de grootste activiteit, had geen effect bij een 10 micromoleculaire concentratie. Studies op de wefseldistributie bij ratten met radiogemerkt 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, met de hoge dosis van 120 mg/kg/dag, wat leidt tot een C_{max} van rupatadine die 268 keer hoger ligt dan wat na de toediening van 10 mg/dag bij de mens, wordt gezien.

Bij ratten werd enkel met maternotoxische dosissen (25 en 120 mg/kg/dag) foetale toxiciteit (groeivertraging, onvoldoende beenvorming, mineure vaststellingen ter hoogte van het skelet) gerapporteerd. Bij konijnen, werd geen bewijs van ontwikkelingstoxiciteit genoteerd met dosissen 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

Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Rood ijzeroxide (E 172)
Geel ijzeroxide (E 172)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Dozen van 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 en 100 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Cami Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spanje)
Telefoon: +34 93 864 96 92
Fax: +34 93 864 66 06

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

BE272045

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 april 2005.

Datum van laatste verlenging: 11 maart 2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025