

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupatall 1 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat:

1 mg rupatadine (als fumarate)

Hulpstoffen met bekend effect:

sucrose 300 mg/ml

methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,00 mg/ml

Propyleenglycol (E 1520) 200 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, gele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rupatall 1 mg/ml drank is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:

- allergische rinitis (met inbegrip van persisterende allergische rinitis) bij kinderen van 2 tot 11 jaar (zie rubriek 5.1)
- urticaria bij kinderen van 2 tot 11 jaar (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Kinderen van 2 tot 11 jaar oud

Dosering bij kinderen met een gewicht gelijk aan 25 kg of meer: 5 ml (5 mg rupatadine) drank eenmaal per dag, met of zonder voedsel.

Dosering bij kinderen met een gewicht groter of gelijk aan 10 kg en tot 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadine) drank eenmaal per dag, met of zonder voedsel.

- Kinderen jonger dan 2 jaar

De toediening van het product aan kinderen jonger dan 2 jaar wordt niet aanbevolen bij gebrek aan gegevens in die populatie (zie rubriek 4.4).

- Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar)

Bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) is het beter rupatadine 10 mg tabletten toe te dienen.

- Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Gebruiksaanwijzing:

- Om de fles te openen, druk op de dop en draai de dop tegen de wijzers van de klok in.
- Neem de doseerspuit voor orale toediening, steek ze in de geperforeerde stop en draai de fles ondersteboven.
- Vul de doseerspuit voor orale toediening met de voorgeschreven dosis.
- Dien direct toe met de doseerspuit voor orale toediening.
- Was de doseerspuit voor orale toediening na gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid van rupatadine drank werd niet aangetoond bij kinderen jonger dan 2 jaar.

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

De cardiale veiligheid van rupatadine 10 mg tabletten werd bepaald in een grondige QT/QTc-studie bij volwassenen. 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.

Stijging van de serumspiegels van creatinefosfokinase, alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase en afwijkingen van de leverfunctietests zijn bijwerkingen die soms werden gerapporteerd met rupatadine 10 mg tabletten bij volwassenen.

Dit geneesmiddel bevat sucrose, het kan dus schadelijk zijn voor de tanden. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoaat, kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 200 mg propyleenglycol per ml.

Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk.

Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd met rupatadine drank bij kinderen.

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 10 mg tablet met 3,5 keer. Dat is zo omdat pompelmoes één of meer verbindingen bevat die het CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties kunnen verhogen van geneesmiddelen die door dat CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals rupatadine. Bovendien werd geopperd dat pompelmoes een invloed kan hebben op intestinale geneesmiddelentransportsystemen zoals glycoproteïne P. Pompelmoessap mag 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 rupatadine 10 mg tablet 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: asymptotische 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

Volgens gegevens over een klein aantal (2) gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft rupatadine geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Vooralnog zijn er geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar. 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 in een klinische studie geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. 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

Er werden klinische studies met rupatadine drank uitgevoerd bij in het totaal 626 kinderen van 2-11 jaar. 147 van die patiënten werden behandeld met rupatadine 2,5 mg, 159 patiënten werden behandeld met rupatadine 5 mg, 249 kregen een placebo en 71 kregen desloratadine.

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt ingedeeld:

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

De frequenties van bijwerkingen, die werden gerapporteerd bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met rupatadine drank, waren als volgt:

Systeem/Orgaanklasse term		Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Placebo
<u>Frequentie</u>	<i>Voorkeursterm</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infecties en parasitaire aandoeningen			
<u>Soms</u>	<i>Griep</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Nasofaryngitis</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Bovenste luchtweginfectie</i>	1 (0,68%)	0	0

Systeem/Orgaanklasse term		Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Placebo
<u>Frequentie</u>	<i>Voorkeursterm</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
<u>Soms</u>	<i>Eosinofilie</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Neutropenie</i>	0	1 (0,63%)	0
Zenuwstelselaandoeningen				
<u>Vaak</u>	<i>Hoofdpijn</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Slaperigheid</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Soms</u>	<i>Duizeligheid</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Maagdarmstelselaandoeningen				
<u>Soms</u>	<i>Nausea</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<u>Soms</u>	<i>Eczeem</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Nachtzweeten</i>	0	1 (0,63%)	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
<u>Soms</u>	<i>Vermoeidheid</i>	0	1 (0,63%)	0

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
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd bij volwassenen en bij kinderen. Tijdens een klinische veiligheidsstudie bij volwassenen 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 monocytten. De klinische relevantie van deze geobserveerde experimentele gegevens moet nog worden bevestigd.

Rupatadine drank had een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel bij kinderen van 6-11 jaar als bij volwassenen (> 12 jaar): er werd ook een farmacodynamisch effect waargenomen (onderdrukking van de oppervlakte van de kwaddel, antihistaminerg effect) na 4 weken behandeling. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, confirmerende studie bij kinderen van 6 tot 11 jaar met persisterende allergische rinitis werd aangetoond dat rupatadine drank de neussymptomen (neusloop, jeuk aan de neus, de mond, de keel en/of de oren) sterker verminderde dan de placebo bij kinderen met een persisterende allergische rinitis na 4 en 6 weken behandeling. Bovendien werd gedurende de hele studie een significante verbetering van de levenskwaliteit waargenomen in vergelijking met de placebo.

Chronische spontane urticaria werd bestudeerd als een klinisch model om de efficiëntie van anti-H₁ verbindingen bij alle urticariële aandoeningen na te gaan, aangezien de onderliggende pathofysiologie gelijkaardig is, onafhankelijk van de etiologie, en vooral omdat die chronische patiënten gemakkelijker kunnen gerekruteerd worden voor een klinische studie. Urticaria is een aandoening die wordt aangedreven door mestcellen, en histamine en andere mediators (PAF en cytokines) zijn de belangrijkste mediators bij het ontwikkelen van de urticariële laesies. Omdat rupatadine in staat is de vrijstelling van histamine en andere ontstekingsmediators te verhinderen, wordt verwacht dat dit een efficiënte symptomatische behandeling zou zijn, niet alleen bij chronische spontane urticaria zoals aangewezen in de klinische richtlijnen, maar ook bij andere urticariële aandoeningen.

De werkzaamheid van rupatadine drank tegen chronische spontane urticaria bij kinderen tussen 2-11 jaar oud werd aangetoond in een multicenter, gerandomiseerde, actieve en placebogecontroleerde studie. In totaal waren 206 kinderen betrokken bij de studie. Daarvan waren 113 kinderen tussen 2 en 5 jaar oud en 93 tussen 6 en 11 jaar oud. De kinderen werden behandeld met rupatadine (n=66), placebo (n=69) of desloratadine (n=71). Rupatadine werd toegediend in een dosering van 2,5 mg bij kinderen met een gewicht tot 25 kg en 5 mg bij kinderen die meer dan 25 kg wogen. Desloratadine werd toegediend in een dosering van 1,25 mg bij kinderen met een gewicht tot 25 kg en 2,5mg bij kinderen die meer dan 25kg wogen. Een statistisch significante verbetering in vergelijking met placebo werd aangetoond ten aanzien van de gemiddelde verandering van de wekelijkse urticaria activity score (UAS7; omvat netelroos en pruritus), het belangrijkste eindpunt, beoordeeld na 6 weken behandeling (rupatadine -11,77 t.o.v. placebo -5,55; p <0,001). De gemiddelde reductie uitgedrukt als percentage voor netelroos per week bij het studie-eindpunt ten opzichte van het referentiepunt aan het begin van de studie bedroeg 56,7% met rupatadine, 49,4% met desloratadine en 22,7% met placebo. De gemiddelde reductie uitgedrukt als percentage voor pruritus bij het studie-eindpunt ten opzichte van het referentiepunt aan het begin van de studie was 56,8% met rupatadine, 46,7% met desloratadine en 33,4% met placebo. Beide actieve behandelingen (rupatadine en desloratadine) bereikten statistisch significant grotere verbeteringen dan placebo ten aanzien van de reductie van netelroos en pruritus, terwijl de verschillen tussen de actieve behandelingen ten aanzien van deze uitkomsten niet significant verschilden. Het percentage patiënt responders van meer dan 50% ten aanzien van de wekelijkse urticaria activity score (UAS7 schaal; urticaria en pruritus) werd gezien bij 61% van de kinderen behandeld met rupatadine in vergelijking met 36% van de kinderen behandeld met placebo, en 54% van de kinderen behandeld met desloratadine.

In klinische studies bij vrijwilligers (n = 393) en patiënten (n = 2.650) met allergische rinitis en chronische idiopathische urticaria werd geen significant effect op het electrocardiogram waargenomen bij toediening van rupatadine tabletten in een dosering van 2 mg tot 100 mg.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rupatadine drank in alle subgroepen van pediatrische patiënten met allergische rinitis en chronische urticaria (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pediatrische patiënten

Bij de subgroep van kinderen 2-5 en 6-11 jaar oud werd rupatadine snel geabsorbeerd en de gemiddelde C_{max} bedroeg respectievelijk 1,9 en 2,5 ng/ml na herhaalde orale toedieningen. Wat de blootstelling betreft, bedroeg de gemiddelde totale oppervlakwaarde onder de curve (AUC) 10,4 ng.uur/ml bij kinderen van 2-5 jaar oud en 10,7 ng.uur/ml bij kinderen van 6-11 jaar oud. Al die waarden waren vergelijkbaar met de waarden die bij volwassenen en adolescenten werden verkregen.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij kinderen van 2-5 jaar oud bedroeg 15,9 uur en bij kinderen van 6-11 jaar oud 12,3 uur. Die tijden liggen hoger dan die gerapporteerd bij behandeling met tabletten bij volwassenen en adolescenten.

Effect van de inname van voedsel

Er werd geen studie verricht naar de interactie tussen rupatadine drank en voedsel. De invloed van voedsel werd wel onderzocht bij volwassenen en adolescenten met rupatadine 10 mg tabletten. De inname van voedsel verhoogt de systemische blootstelling (AUC) aan rupatadine met ongeveer 23%. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) werd door de inname van voedsel niet beïnvloed. Deze verschillen hebben geen klinische betekenis.

Metabolisme en eliminatie

In een excretiestudie bij volwassenen werd 34,6% van de toegediende hoeveelheid rupatadine teruggevonden in de urine en 60,9% in de feces die gedurende 7 dagen werd verzameld. 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Meer dan 100 keer de aanbevolen klinische dosis (10 mg) rupatadine bij volwassenen 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, 3hydroxydesloratadine, 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. 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, 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

Propyleenglycol (E 1520)

Citroenzuur anhydrisch

Dinatriumfosfaat anhydrisch

Natriumsaccharine

Sucrose

Methylparahydroxybenzoesaat (E218)

Chinolinegeel (E104)

Banaanaroma (mengsel van smaakstoffen, smaakpreparaten en natuurlijke smaakstoffen, en propyleenglycol)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De houdbaarheid na eerste opening is gelijk aan de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de doos en de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles van 120 ml met geperforeerde stop in lage dichtheid polyethyleen (LDPE) afgesloten met een kindveilige sluiting in hoge dichtheid polyethyleen (HDPE), in een kartonnen doos en wordt geleverd met een 5 ml doseerspuit voor orale toediening (in polypropyleen, polyethyleen) met gradaties van 0,25 ml.

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. Camí 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

BE418153

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 /04/2012

Datum van laatste verlenging: 20/07/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

12/2020 / 07/2022