

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rupatadine Teva 10 mg, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 10 mg rupatadine (als rupatadinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 38,00 mg lactose.

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 rhinitis en urticaria bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

Volwassenen en kinderen (vanaf 12 jaar)

De aanbevolen dosis is 10 mg (1 tablet) eenmaal daags, met of zonder voedsel.

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rupatadine bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Rupatadine Teva 10 mg, tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Voor kinderen van 6 t/m 11 jaar wordt het gebruik van rupatadine 1 mg/ml drank aanbevolen.

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 2**

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties, wordt het gebruik van Rupatadine Teva 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van rupatadine met grapefruitsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van rupatadine en sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Bij toediening van de combinatie van rupatadine en gematigde CYP3A4-remmers is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Dosisaanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. simvastatine, lovastatine) en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) kan nodig zijn aangezien rupatadine de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

De cardiale veiligheid van rupatadine is onderzocht in een 'Thorough QT/QTc' studie. Rupatadine tot 10-maal de therapeutische dosis gaf geen effecten op het ECG en gaf derhalve geen reden tot bezorgdheid over de cardiale veiligheid. Rupatadine moet echter met voorzichtigheid gebruikt worden in patiënten met een bekend verlengd QT interval, patiënten met ongecorrigeerde hypokalemie, patiënten met aanhoudende pro-aritmische condities, zoals klinisch significante bradycardie en acuut myocardiële ischemie.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Rupatadine Teva 10 mg, tabletten bij oudere patiënten (65 jaar en ouder). Hoewel in het algemeen geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid werden geconstateerd tijdens de klinische studies, kan een hogere gevoeligheid bij sommige oudere personen niet worden uitgesloten, aangezien maar een klein aantal oudere patiënten heeft deelgenomen (zie rubriek 5.2).

Voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij patiënten met nier- of leveraandoeningen, zie rubriek 4.2.

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 3**

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

*De effecten van andere geneesmiddelen op rupatadine:*

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteaseremmers, claritromycine, nefazodon) moet worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met gematigde CYP3A4-remmers (erytromycine, fluconazol, diltiazem).

Gelijktijdige toediening van rupatadine 20 mg met ketoconazol of erytromycine verhoogt de systemische blootstelling aan rupatadine respectievelijk 10 en 2-3 maal.

Deze modificaties waren niet geassocieerd met een effect op het QT interval of met een toename van de bijwerkingen in vergelijking met het apart toedienen van de geneesmiddelen.

Interacties met grapefruit: Gelijktijdige toediening met grapefruitsap verhoogt de systemische blootstelling van rupatadine 3,5-maal. Grapefruitsap dient niet gelijktijdig gebruikt te worden. Dit gebeurt omdat grapefruit één of meer stoffen bevat die het CYP3A4 remt en de plasmaconcentraties kan verhogen van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit CYP3A4, zoals rupatadine. Bovendien lijkt het erop dat grapefruit de intestinale transportsystemen voor geneesmiddelen zoals het P-glycoproteïne kan beïnvloeden. Grapefruitsap mag niet gelijktijdig worden genomen.

##### De effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen

Vorzichtigheid is geboden wanneer rupatadine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die worden gemetaboliseerd, omdat er weinig bekend is over het effect van rupatadine op andere geneesmiddelen.

Interacties met alcohol: Na gebruik van alcohol gaf een dosis van rupatadine 10 mg marginale effecten in sommige psychomotorische functietesten, hoewel deze niet significant verschilden van de effecten veroorzaakt door het gebruik van alleen alcohol. Een dosis van 20 mg versterkte de verstoring veroorzaakt door de inname van alcohol.

Interacties met stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: Net als bij andere antihistaminica kunnen interacties met stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken niet worden uitgesloten.

Interacties met statines: Asymptomatische creatinine(fosfo)kinase (CK) toenames zijn soms gemeld in klinische studies met rupatadine. Het risico van interacties met statines, waarvan sommige eveneens door het cytochroom P450 CYP3A4 iso-enzym worden gemetaboliseerd, is onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rupatadine gelijktijdig wordt toegediend met statines.

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 4**

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens bekend over het gebruik van rupatadine bij zwangere vrouwen. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt aangeraden het gebruik van rupatadine tijdens de zwangerschap te vermijden.

##### Borstvoeding

Rupatadine wordt uitgescheiden in melk van dieren. Het is onbekend of rupatadine in moedermelk wordt uitgescheiden. Er dient een besluit te worden genomen of de borstvoeding gestaakt dient te worden of dat de behandeling met rupatadine gestaakt dan wel niet begonnen wordt. Hierbij dient het belang van de borstvoeding voor het kind afgewogen te worden tegen het belang van de behandeling voor de moeder.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over vruchtbaarheid. Uit dieronderzoeken is een aanzienlijke afname van de vruchtbaarheid gebleken bij blootstellingsniveaus die hoger zijn dan de blootstellingsniveaus waargenomen in mensen bij de maximale therapeutische dosis (zie rubriek 5.3).

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

Rupatadine 10 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Niettemin is waakzaamheid geboden bij het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines totdat de individuele reactie van de patiënt op rupatadine bekend is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinisch onderzoek werden meer dan 2025 patiënten behandeld met rupatadine 10 mg, tabletten, waarvan 120 ten minste 1 jaar rupatadine toegediend kregen.

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

De meeste bijwerkingen waargenomen in klinische studies waren licht tot matig in ernst en beëindiging van de therapie was in het algemeen niet nodig.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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

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

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

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 5**

De frequenties van de bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinisch onderzoek bij patiënten die behandeld werden met rupatadine 10 mg, tabletten waren als volgt:

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

- *Soms*: faryngitis, rhinitis

***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

- *Soms*: verhoogde eetlust

***Zenuwstelselaandoeningen***

- *Vaak*: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
- *Soms*: concentratiestoornis

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

- *Soms*: neusbloeding, droge neus, hoesten, droge keel, faryngolaryngeale pijn

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

- *Vaak*: droge mond
- *Soms*: misselijkheid, hoge abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, abdominale pijn, constipatie

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

- *Soms*: huiduitslag
- *Zelden*: overgevoelighedsreacties\* (inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria)

***Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en botaandoeningen***

- *Soms*: rugpijn, arthralgie, spierpijn

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

- *Vaak*: vermoeidheid, asthenie
- *Soms*: dorst, malaise, koorts, prikkelbaarheid

***Onderzoeken***

- *Soms*: verhoging van bloed creatine fosfokinase, verhoging van alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, gewichtstoename

***Hartaandoeningen***

- *Zelden*: tachycardie en hartkloppingen\*

\* overgevoelighedsreacties, tachycardie en hartkloppingen zijn gemeld in post-marketing ervaring 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend. In een klinische veiligheidsstudie werd een dagelijkse

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 12 juni 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 6**

dosis van 100 mg rupatadine gedurende 6 dagen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerking was slaperigheid. Bij een onbedoelde inname van een zeer hoge dosis zal symptomatische behandeling samen met de benodigde ondersteunende maatregelen moeten worden gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Rupatadine is een tweede generatie antihistamine, lang werkende histamineantagonist met een selectieve perifere H1-receptor-antagonistische activiteit. Sommige metabolieten (desloratadine en zijn gehydroxyleerde metabolieten) behouden antihistaminische activiteit en zouden gedeeltelijk kunnen bijdragen aan de algemene werkzaamheid van het geneesmiddel.

*In vitro* studies met rupatadine bij hoge concentraties hebben remming van de degranulatie van mestcellen, opgewekt door immunologische en niet-immunologische stimuli, evenals het vrijkomen van cytokines, in het bijzonder TNF $\alpha$  in menselijke mestcellen en monocyten aangetoond. Verder blokkeert het, volgens *in vitro* en *in vivo* studies, de receptoren van de bloedplaatjes-activerende-factor (PAF). De klinische relevantie van deze geobserveerde experimentele data moet nog bevestigd worden.

Klinisch onderzoek met vrijwilligers (n=375) en patiënten (n=2650) met allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, toonden geen significante effecten op het electrocardiogram wanneer rupatadine toegediend werd in doseringen tussen 2 mg en 100 mg.

Chronische idiopathische urticaria is bestudeerd als een klinisch model voor het ziektebeeld urticaria, aangezien de onderliggende pathofysiologie gelijksoortig is, ongeacht de etiologie, en omdat chronische patiënten makkelijker prospectief gerecruiteerd kunnen worden. Aangezien histamine afgifte een causale factor is bij alle vormen van urticaria, wordt verwacht dat rupatadine effectief is bij het bieden van symptomatische verlichting bij andere vormen van urticaria dan alleen chronische idiopathische urticaria, zoals aanbevolen in klinische richtlijnen.

In placebo-gecontroleerde studies in patiënten met chronisch idiopathische urticaria was rupatadine effectief in het verlagen van de gemiddelde pruritus score in vergelijking met de uitgangswaarde gedurende de 4 weken behandelperiode (wijziging vs uitgangswaarde: rupatadine 57,5%, placebo 44,9%) en het verminderen van het gemiddelde aantal urticae (54,3% vs 39,7%).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie en biologische beschikbaarheid

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 7**

Rupatadine wordt na orale toediening snel opgenomen, met een  $t_{max}$  van ongeveer 0,75 uur na inname. De gemiddelde  $C_{max}$  was 2,6 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 10 mg en 4,6 ng/ml na een eenmalige dosis van 20 mg. De farmacokinetiek van rupatadine was lineair bij een dosis tussen 10 en 20 mg na enkelvoudige en herhaalde doses. Na een dosis van 10 mg per dag gedurende 7 dagen was de gemiddelde  $C_{max}$  3,8 ng/ml. De plasmaconcentratie volgde een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 5,9 uur. De plasma-eiwitbinding van rupatadine bedroeg 98,5-99%.

Omdat rupatadine nooit intraveneus bij mensen is toegediend, zijn geen data beschikbaar over de absolute biologische beschikbaarheid.

#### Effect van het innemen van voedsel

Het innemen van voedsel verhoogt de systemische blootstelling (AUC) aan rupatadine met ongeveer 23%. De blootstelling aan één van de actieve metabolieten en aan de voornaamste inactieve metaboliet was praktisch gelijk (vermindering van respectievelijk ongeveer 5% en 3%). De tijd die nodig was om de maximale plasmaconcentratie ( $t_{max}$ ) van rupatadine te bereiken, was verlengd met 1 uur. De inname van voedsel had geen invloed op de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ). Deze verschillen waren niet klinisch relevant.

#### Biotransformatie en eliminatie

In een studie naar de uitscheiding bij mensen (40 mg  $^{14}C$ -rupatadine) werd 34,6% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en 60,9% in de feces, verzameld gedurende 7 dagen. Oraal toegediend rupatadine ondergaat een aanzienlijk pre-systemisch metabolisme. De hoeveelheden onveranderde actieve stof in de urine en feces waren niet significant. Dit betekent dat rupatadine vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd. De actieve metabolieten desloratadine en andere gehydroxyleerde derivaten maken grofweg respectievelijk 27% en 48% van de totale systemische blootstelling aan de actieve stoffen uit. *In vitro* metabolisme studies in menselijke levermicrosomen geven aan dat rupatadine hoofdzakelijk door cytochroom P450 (CYP 3A4) gemetaboliseerd wordt.

#### Speciale patiëntengroepen

In een studie met gezonde vrijwilligers waarin de resultaten bij jong volwassenen en oudere patiënten vergeleken werden, waren de AUC en  $C_{max}$  waarden voor rupatadine bij ouderen hoger dan bij jong volwassenen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van het first-pass levermetabolisme bij ouderen. Deze verschillen werden niet waargenomen in de geanalyseerde metabolieten. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij oudere en jonge vrijwilligers bedroeg respectievelijk 8,7 uur en 5,9 uur. Aangezien deze resultaten voor rupatadine en de metabolieten niet klinisch significant waren, werd geconcludeerd dat geen aanpassing nodig is wanneer een dosis van 10 mg aan ouderen wordt toegediend.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig

**RUPATADINE TEVA 10 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 8**

van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Meer dan 100 maal de aanbevolen klinische dosis (10 mg) van rupatadine gaf geen verlenging van het QTc of QRS interval, noch werd arrhythmia veroorzaakt in verschillende diersoorten zoals ratten, cavia's en honden. Rupatadine en één van zijn voornaamste actieve metabolieten in mensen, 3-hydroxydesloratadine, had geen effect op de cardiale actiepotentiaal in geïsoleerde honden Purkinje vezels bij een concentratie ten minste 2000 maal groter dan de C<sub>max</sub> bereikt na toediening van een 10 mg dosis bij mensen. In een studie naar de effecten op gekloond menselijk HERG kanaal, remde rupatadine dat kanaal bij een concentratie 1685 maal hoger dan de C<sub>max</sub> bereikt na toediening van een 10 mg dosis. Desloratadine, de metaboliet met de hoogste activiteit, had geen effect bij een concentratie van 10 micromolair. Studies in ratten naar de weefselverdeling van radioactief rupatadine toonden aan dat rupatadine niet accumuleert in hartweefsel.

In ratten werd een significante afname in mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij een hoge dosis van 120 mg/kg/dag gezien, waarbij een C<sub>max</sub> bereikt werd die 268 maal hoger was dan die gemeten wordt in mensen na toediening van een therapeutische dosis (10 mg/dag). Foetale toxiciteit (groeivertraging, incomplete ossificatie, minder belangrijke skelet bevindingen) werd gerapporteerd in ratten bij doseringen die toxisch waren voor de moeder (25 en 120 mg/kg/dag). In konijnen werd geen bewijs voor ontwikkelingstoxiciteit gezien bij doseringen tot 100 mg/kg. De ontwikkelings-No- Adverse-Effect-Levels werden vastgesteld op 5 mg/kg/dag in ratten en 100 mg/kg/dag in konijnen, resulterend in een C<sub>max</sub> 45 en 116 maal hoger, respectievelijk, dan de waarden gemeten in mensen bij de therapeutische dosis (10 mg/dag).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose PH-102  
Gepregelatineerd zetmeel  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Magnesiumstearaat (E572)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**



**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 9**

3 jaar

#### **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.  
Eenheidsafleververpakkingen: 20x1, 30x1, 50x1 en 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 116051

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2016  
Datum van laatste verlenging: 20 januari 2021

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 7 juni 2020

**RUPATADINE TEVA 10 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 12 juni 2020**  
**Bladzijde : 10**

0620.3v.AV