

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupafin 10 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat:

10 mg rupatadine (als fumarate).

Hulpstof met bekend effect: Lactose 58 mg als lactosemonohydraat.

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 tieners (vanaf 12 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen (vanaf 12 jaar)

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

Ouderen

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

Kinderen

Rupatadine 10 mg tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Voor kinderen van 2 t/m 11 jaar wordt het gebruik van rupatadine 1 mg/ml drank aanbevolen.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

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

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 effecten van rupatadine op cardiale veiligheid zijn 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 proarrhythmische condities, zoals klinisch significante bradycardie, acuut myocardiale ischemie.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rupatadine 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn uitsluitend gedaan bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) met rupatadine 10 mg tabletten.

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 opname met 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 opname van rupatadine 3,5-maal. Grapefruit sap dient niet gelijktijdig gebruikt te worden.

De effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid 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 dezen 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 centraal depressieve stoffen: Net als bij andere antihistaminica kunnen interacties met centraal depressieve stoffen niet worden uitgesloten.

Interacties met statines: Asymptomatische CPK toenames zijn soms gemeld in klinische studie met rupatadine. Het risico van interacties met statines, waarvan sommige eveneens door cytochroom P450 CYP3A4 isoenzym worden gemetaboliseerd, is onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rupatadine gelijktijdig wordt toegediend met statines.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens 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 had geen invloed op de rijvaardigheid of 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 patiënten op rupatadine bekend is.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek werden meer dan 2025 patiënten behandeld met rupatadine 10 mg, waarvan 120 tenminste 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 van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

- *Vaak* ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- *Soms* ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- *Zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

- Infecties en parasitaire aandoeningen
 - *Soms*: faryngitis, rhinitis
- Immuunsysteemaandoeningen
 - *Zelden*: overgevoelighedsreacties (inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria)*
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen
 - *Soms*: verhoogde eetlust
- Zenuwstelselaandoeningen
 - *Vaak*: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
 - *Soms*: concentratiestoornis
- Hartaandoeningen
 - *Zelden*: tachycardie en hartkloppingen*
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
 - *Soms*: neusbloeding, droge neus, keelholteontsteking, hoesten, droge keel, faryngolaryngeale pijn
- Maagdarmstelselaandoeningen
 - *Vaak*: droge mond
 - *Soms*: misselijkheid, hoge abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, abdominale pijn, constipatie
- Huid- en onderhuidaandoeningen
 - *Soms*: huiduitslag
- 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, alanine aminotransferase of aspartaat aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, gewichtstoename

* tachycardie, hartkloppingen en overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld in post-marketing ervaring met rupatadine 10 mg tabletten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend. In een klinische veiligheidsstudie werd een dagelijkse 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_α in menselijke mestcellen and 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 en 100 mg.

Chronische idiopathische urticaria is bestudeerd als een klinisch model voor het ziektebeeld urticaria, aangezien de onderliggende pathofysiologie gelijkaardig 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 verlaagde rupatadine doeltreffend de gemiddelde pruritus score van basislijn gedurende de 4 weken behandelperiode (wijziging vs basislijn: rupatadine 57,5%, placebo 44,9%) en verminderde het gemiddelde aantal urticae (54,3% vs 39,7%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biobeschikbaarheid

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 biobeschikbaarheid.

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 maximum plasmaconcentratie (t_{max}) van rupatadine te bereiken, was verlengd met 1 uur. De inname

van voedsel had geen invloed op de maximum plasmaconcentratie (C_{max}). Deze verschillen waren niet klinisch relevant.

Metabolisme 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 rupertadine ondergaat een aanzienlijk pre-systemisch metabolisme. De hoeveelheden onveranderde actieve stof in de urine en feces waren niet significant. Dit betekent dat rupertadine 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 lever microsomen geven aan dat rupertadine 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 rupertadine 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 rupertadine bij oudere en jonge vrijwilligers bedroeg respectievelijk 8,7 uur en 5,9 uur. Aangezien deze resultaten voor rupertadine en de metabolieten niet klinisch significant zijn, 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 tonen geen speciale risico's voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar farmacologie, toxiciteit na herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentie.

Meer dan 100 maal de aanbevolen klinische dosis (10 mg) van rupertadine gaf geen verlenging van het QTc of QRS interval, noch werd arrhythmia veroorzaakt in verschillende diersoorten zoals ratten, cavia's en honden. Rupertadine en één van zijn voornaamste actieve metabolieten in mensen, 3-hydroxydesloratadine, had geen effect op de cardiale actie potentiaal in geïsoleerde honden Purkinje vezels bij een concentratie ten minste 2000 maal groter dan de C_{max} bereikt na toediening van een 10 mg dosis bij mensen. In een studie naar de effecten op gekloond menselijk HERG kanaal, remde rupertadine dat kanaal bij een concentratie 1685 maal hoger dan de C_{max} 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 rupertadine toonden aan dat rupertadine 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_{max} 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 bepaald op 5 mg/kg/dag in ratten en 100 mg/kg/dag in konijnen, resulterend in een C_{max} 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

Pregelatiniseerd maïszetmeel

Microkristallijn 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

Bewaar de blisterverpakking in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.
Verpakking van 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 en 100 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.
Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

J. Uriach y Compañia., S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spanje)
Telefoon: +34 93 864 96 92
Fax: +34 93 864 66 04
e-mail address: corp@uriach.com

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

RVG 34425

9 DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2008
Hernieuwing van de vergunning: 19 juli 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 19 juli 2016