

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rupatadine EG 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de rupatadine (sous forme de fumarate).

Excipient à effet notoire

38,00 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, de couleur saumon clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique ou rhinite allergique et urticaire chez les adultes et les adolescents (âgés de plus de 12 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans

La dose recommandée est de 10 mg (un comprimé) une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Sujets âgés

La rupatadine doit être utilisée avec précaution chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation des comprimés de rupatadine 10 mg n'est pas recommandée chez l'enfant en dessous de 12 ans. Chez les enfants de 2 à 11 ans, l'administration de rupatadine 1 mg/ml solution buvable est conseillée.

Insuffisance rénale ou hépatique

Par manque d'expérience clinique chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, l'utilisation des comprimés de rupatadine 10 mg n'est actuellement pas recommandée chez ces patients.

Mode d'administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de rupatadine avec du jus de pamplemousse n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'association de rupatadine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée et l'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 doit être administrée avec précaution (voir rubrique 4.5).

Un ajustement de la dose des substrats sensibles du CYP3A4 (tels que simvastatine, lovastatine) et des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (tels que ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, cisapride) peut s'avérer nécessaire étant donné que la rupatadine peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

La sécurité d'un point de vue cardiaque a été confirmée par une étude approfondie QT/QTc. A une exposition de 10 fois la dose thérapeutique, la rupatadine n'a produit aucun effet sur l'ECG et donc n'a généré aucune inquiétude au sujet de la sécurité cardiaque. Cependant, la rupatadine doit être utilisée avec précaution chez des patients avec un intervalle QT prolongé, chez des patients avec une hypokaliémie non corrigée, chez des patients avec des proarythmies existantes, telle qu'une bradycardie cliniquement significative ou une ischémie aiguë du myocarde.

Les comprimés de rupatadine 10 mg doivent être utilisés avec précaution chez les patients âgés (65 ans et plus). Quoiqu' aucune différence générale en efficacité et sécurité n'ait été observée pendant les essais cliniques, une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut être exclue, vu le nombre limité de patients âgés enrôlés dans les essais cliniques (voir rubrique 5.2).

Pour l'usage chez les enfants de moins de 12 ans et chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique, voir rubrique 4.2.

A cause de la présence de lactose monohydraté dans ce médicament, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez des adultes et des adolescents (âgés de plus de 12 ans) avec les comprimés à 10 mg de rupatadine.

Effets des autres médicaments sur la rupatadine

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, néfazodone) doit être évitée, et la prudence est recommandée lorsque la rupatadine est prise en comédication avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (érythromycine, fluconazole, diltiazem).

L'administration concomitante de rupatadine 20 mg et de kétoconazole ou d'érythromycine augmente l'exposition systémique à la rupatadine respectivement 10 fois et 2-3 fois. Ces modifications n'ont pas été associées à un effet sur l'intervalle QT ou à une augmentation des effets indésirables en comparaison avec les médicaments administrés séparément.

Interaction avec le jus de pamplemousse

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse augmente de 3,5 fois l'exposition systémique de rupatadine. Cela se produit parce que le pamplemousse contient une ou plusieurs substances qui inhibent l'enzyme CYP3A4 et qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette enzyme CYP3A4, telle que rupatadine. De plus, il a été suggéré que le pamplemousse peut affecter les systèmes de transports intestinaux des médicaments tels que la glycoprotéine-P. Le jus de pamplemousse ne peut pas être pris simultanément.

Effets de la rupatadine sur les autres médicaments

La prudence est recommandée lorsque la rupatadine est administrée en association avec d'autres médicaments métabolisés ayant une marge thérapeutique étroite, étant donné que la connaissance sur les effets de la rupatadine sur d'autres médicaments est limitée.

Interaction avec l'alcool

Après l'administration d'alcool, une dose de 10 mg de rupatadine a produit des effets mineurs dans certains tests de performance psychomotrice, bien qu'ils ne soient pas significativement différents de ceux provoqués par la consommation d'alcool seul. Une dose de 20 mg a augmenté la déficience causée par l'alcool.

Interaction avec les dépresseurs du SNC

Comme pour d'autres antihistaminiques, les interactions avec des dépresseurs du SNC ne peuvent pas être exclues.

Interactions avec les statines

Des élévations asymptomatiques des CPK ont été rapportées de façon peu fréquente au cours d'essais cliniques avec la rupatadine. Le risque d'interaction avec les statines, dont certaines sont également métabolisées par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, est inconnu. En conséquence, la rupatadine doit être utilisée avec précaution quand elle est administrée en association avec les statines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la rupatadine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la rupatadine pendant la grossesse.

Allaitement

La rupatadine s'élimine dans le lait maternel. Chez l'être humain, on ne sait pas si la rupatadine est excrétée dans le lait maternel. Il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par rupatadine, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et les avantages du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur la fertilité. Des études chez l'animal ont montré une réduction significative de la fertilité à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux observés chez l'homme à la dose thérapeutique maximale (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La rupatadine 10 mg n'avait pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il faudrait faire attention avant de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que la réaction individuelle du patient à la rupatadine ait été établie.

4.8 Effets indésirables

Les comprimés à 10 mg de rupatadine ont été administrés à plus de 2025 patients adultes et adolescents dans des études cliniques, dont 120 ont reçu de la rupatadine pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés furent la somnolence (9,5%), les maux de tête (6,9%) et de la fatigue (3,2%).

La plupart des effets indésirables observés dans les essais cliniques ont été légers à modérés en sévérité et n'ont d'habitude pas demandé l'arrêt du traitement.

Les fréquences des effets indésirables sont assignées comme suite:

- *Fréquent* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Peu fréquent* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- *Rare* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Les fréquences des effets indésirables, rapportés chez les patients traités avec les comprimés à 10 mg de rupatadine dans les études cliniques étaient les suivantes:

Infections et infestations

- *Peu fréquent*: Pharyngite, Rhinite
-

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Peu fréquent*: Augmentation de l'appétit

Affections du système nerveux

- *Fréquent*: Somnolence, céphalée, vertiges
- *Peu fréquent*: Troubles de l'attention

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- *Peu fréquent*: épistaxis, sécheresse nasale, toux, gorge sèche, douleur oropharyngée

Affections gastro-intestinales

- *Fréquent*: Bouche sèche
- *Peu fréquent*: Nausées, douleur abdominale haute, diarrhée, dyspepsie, vomissements, douleur abdominale, constipation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Peu fréquent*: Eruption cutanée
- *Rare*: réactions d'hypersensibilité* (y compris réactions anaphylactiques, angio-œdème et urticaire)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- *Peu fréquent*: Douleur dorsale, arthralgie, myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Fréquent*: Fatigue, asthénie
- *Peu fréquent*: Soif, malaise, pyrexie, irritabilité

Investigations

- *Peu fréquent*: Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, tests fonctionnels hépatiques anormaux, gain de poids

Affections cardiaques

- *Rare*: Tachycardie et palpitations*

*Des réactions d'hypersensibilité, de la tachycardie et des palpitations ont été rapportées après la mise sur le marché des comprimés à 10 mg de rupatadine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Lors d'une étude de sécurité clinique, la rupatadine à une dose journalière de 100 mg durant 6 jours a été bien tolérée. La réaction adverse la plus commune a été de la somnolence. Dans le cas d'une ingestion accidentelle de très hautes doses, un traitement symptomatique avec les mesures de soutien requises devrait être donné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antihistaminiques à usage systémique, code ATC: R06A X28.

La rupatadine est un antihistaminique de deuxième génération, antagoniste de l'histamine à longue durée d'action, avec une activité antagoniste sélective sur les récepteurs-H1 périphériques. Certains de ses métabolites (desloratadine et ses métabolites hydroxylés) gardent une activité antihistaminique et peuvent partiellement contribuer à l'efficacité générale du médicament.

Des études *in vitro* avec de fortes concentrations de rupatadine ont montré une inhibition de la dégranulation des cellules mastocytes induite par des stimuli immunologiques et non immunologiques ainsi que la libération des cytokines, spécialement du TNF α , des cellules mastocytes humains et des monocytes. La pertinence clinique des données expérimentales observées doit encore être confirmée.

Les essais cliniques menés chez des volontaires (n=375) et chez des patients (n=2650) souffrant de rhinite allergique et d'urticaire chronique idiopathique, n'ont pas mis en évidence d'effet significatif sur l'électrocardiogramme, quand la rupatadine était administrée à des doses allant de 2 mg à 100 mg.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que la rupatadine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.

Dans les études contrôlées par placebo chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, la rupatadine fut efficace en réduisant le score moyen de prurit du départ sur une période de traitement de 4 semaines (modification versus départ: rupatadine 57,5%, placebo 44,9%) et diminuant le nombre moyen de lésions (54,3% versus 39,7%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

La rupatadine est rapidement absorbée après administration orale avec un t_{max} d'environ 0,75 heures après la prise. La concentration moyenne C_{max} est de 2,6 ng/ml après une dose unique orale de 10 mg et 4,6 ng/ml après une dose unique orale de 20 mg. La pharmacocinétique de la rupatadine était linéaire pour une dose entre 10 et 20 mg après l'administration d'une dose unique et de doses répétées. Après une dose de 10 mg une fois par jour pendant 7 jours, la C_{max} moyenne était de 3,8 ng/ml. La concentration plasmatique suivait une diminution bi-exponentielle avec une demi-vie moyenne d'élimination de 5,9 heures. La proportion de fixation de la rupatadine sur les protéines plasmatiques est de 98,5-99%.

Vu que la rupatadine n'a jamais été administrée par voie intraveineuse chez des humains, il n'y a pas d'informations sur sa biodisponibilité absolue.

Effet de la nourriture sur l'absorption

La prise d'aliments augmente l'exposition systémique (ASC) à la rupatadine d'à peu près 23%. L'exposition à l'un de ses métabolites actifs et au métabolite inactif principal, était pratiquement identique (réduction d'à peu près 5% et 3% respectivement). Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de rupatadine était prolongé de 1 heure. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) ne fut pas modifiée par la prise d'aliments. Ces différences n'ont aucune influence clinique.

Biotransformation et élimination

Dans une étude de l'excrétion humaine (40 mg de ^{14}C -rupatadine), 34,6% de la radioactivité administrée fut retrouvée dans les urines et 60,9% dans les selles recueillies pendant 7 jours. La rupatadine subit un métabolisme pré-systémique important lorsqu'elle est administrée par voie orale. Les quantités de substance active non modifiée retrouvées dans les urines et les selles étaient insignifiantes. Cela signifie que la rupatadine est pratiquement entièrement métabolisée. Les métabolites actifs, desloratadine et autres dérivés hydroxylés, représentaient respectivement environ 27% et 48% de l'exposition systémique totale des substances actives. Les études de métabolisme *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains indiquent que la rupatadine est métabolisée principalement par le cytochrome P450 (CYP 3A4).

Groupes spécifiques de patients

Dans une étude sur des volontaires sains, afin de comparer les résultats chez les adultes jeunes et chez les patients âgés, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} de rupatadine furent plus élevées chez les adultes âgés que chez les adultes jeunes. Cela est probablement dû à une diminution du métabolisme hépatique de premier passage chez les sujets âgés. Ces différences n'ont pas été observées chez les métabolites analysés. La demi-vie moyenne d'élimination de la rupatadine chez les volontaires âgés et jeunes fut de 8,7 heures et de 5,9 heures respectivement. Comme ces résultats tant pour la rupatadine que pour ses métabolites n'étaient pas cliniquement significatifs, il a été conclu qu'il n'était pas nécessaire de faire un ajustement lorsqu'une dose de 10 mg est utilisée chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Plus de 100 fois la dose clinique recommandée (10 mg) de rupatadine n'a ni augmenté l'intervalle QTc ou QRS ni produit une arythmie chez différentes espèces d'animaux telles que les rats, les cobayes et les chiens. La rupatadine et l'un de ses métabolites actifs principaux chez l'homme, la 3-hydroxydesloratadine, n'ont pas affecté l'action cardiaque potentielle pour les fibres de Purkinje isolées du chien à des concentrations au moins 2000 fois supérieures à la C_{max} atteinte après l'administration d'une dose de 10 mg chez l'homme. Dans une étude qui évaluait l'effet sur le canal HERG, humain recombinant, la rupatadine inhibait ce canal à une concentration 1685 fois supérieure à la C_{max} obtenue après administration de 10 mg de rupatadine. La desloratadine, le métabolite avec la plus grande activité, n'avait pas montré d'effet à une concentration micromoléculaire de 10. Les études de distribution tissulaire chez le rat avec la rupatadine radiomarquée ont montré que la rupatadine ne s'accumule pas dans le tissu cardiaque.

Chez le rat, une réduction significative de la fertilité chez le mâle et la femelle s'est produite à la dose élevée de 120 mg/kg/jour, multipliant par 268 la C_{max} mesurée chez l'homme à la dose thérapeutique (10 mg/jour). Chez le rat, la toxicité fœtale (retard de croissance, ossification incomplète, observations squelettiques mineures) a été rapportée seulement à des doses maternotoxiques (25 et 120 mg/kg/jour). Chez le lapin, aucune donnée de toxicité sur le développement n'a été rapportée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Les doses d'absence d'effet indésirable sur le développement ont été déterminées à 5 mg/kg/jour chez le rat et à 100 mg/kg/jour chez le lapin, multipliant respectivement par 45 et 116 la C_{max} mesurée chez l'homme à la dose thérapeutique (10 mg/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline PH 102
Amidon pré-gélatinisé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/aluminium.
Emballages de 20, 30, 50 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE489484

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23/02/2016.
Date de dernier renouvellement: XX/XX/XXXX.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2020