

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rupatall 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

10 mg de rupatadine (fumarate)

Excipients à effet notoire : lactose 57,57 mg sous forme de monohydrate de lactose

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 de la rhinite allergique et de l'urticaire chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

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

Personnes âgées

Rupatadine doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Rupatadine 10 mg comprimés n'est pas recommandé 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.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

Comme, il n'y a pas d'expérience clinique chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, l'usage de rupatadine 10 mg comprimés n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

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 la rupatadine doit être administrée avec prudence en cas d'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (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 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 devrait être utilisée avec précautions 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, une ischémie aiguë du myocarde.

Rupatadine 10 mg comprimés devrait être utilisé 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 petit nombre 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, se rapporter à la rubrique 4.2.

A cause de la présence de monohydrate de lactose dans les comprimés de 10 mg rupatadine, 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 rupatadine

L'administration concomitante de la rupatadine et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par 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 avec un effet sur l'intervalle QT ou avec 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. Ne pas boire simultanément de jus de pamplemousse.

Effets de la rupatadine sur d'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 les effets de la rupatadine sur d'autres médicaments sont mal connus.

Interaction avec l'alcool : après 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 l'administration d'alcool seul. Une dose de 20 mg a augmenté les effets négatifs causés par l'alcool.

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : ainsi que pour d'autres antihistaminiques, des interactions avec des dépresseurs du SNC ne peuvent pas être exclues.

Interactions avec les statines : l'augmentation asymptomatique des CPK a été rapportée 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.

Interaction avec le midazolam : Après l'administration de 10 mg de rupatadine en association avec 7,5 mg de midazolam, une légère augmentation de l'exposition (C_{max} et ASC) au midazolam a été observée. C'est pourquoi la rupatadine agit comme un inhibiteur faible du CYP3A4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

Chez l'animal, la rupatadine est excrétée dans le lait. Chez l'homme, on ne sait pas si elle est excrétée dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par rupatadine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice 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

Rupatadine 10 mg n'a eu aucune 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 2043 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 (9,4%), des maux de tête (6,9%), de la fatigue (3,1%), une asthénie (1,5%), la bouche sèche (1,2%) et des vertiges (1,03%).

La plupart des effets indésirables observés dans les essais cliniques ont été légers à modérés en sévérité. Ces effets indésirables d'habitude n'ont 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* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infections et infestations		Pharyngite Rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Vertiges Maux de tête Somnolence	Troubles de l'attention
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Gorge sèche Epistaxis Sécheresse nasale Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Douleur abdominale Douleur abdominale haute Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Douleurs dorsales Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fatigue	Malaise Pyrexie Soif Irritabilité
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Tests fonctionnels hépatiques anormaux Gain de poids

Par ailleurs, trois effets indésirables rares ont été rapportés après autorisation : tachycardie, palpitations et des réactions d'hypersensibilité (y compris des réactions anaphylactiques, angio-œdème et urticaire) ont été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec rupatadine 10 mg comprimés.

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 système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Durant une étude de sécurité 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 instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

La rupatadine est un antihistaminique de 2^{ème} 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 contribuent partiellement 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 $\text{TNF}\alpha$, des cellules mastocytes humains et des monocytes. La pertinence clinique de ces données expérimentales observées doit encore être confirmée. Les essais cliniques menés chez des volontaires (n=393) 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 idiopathique chronique a été étudiée comme modèle clinique pour les états urticariens du fait que la pathophysiologie sous-jacente est similaire, indépendamment de l'étiologie, et que les patients chroniques peuvent être recrutés plus facilement dans le futur. Étant donné que la libération d'histamine est un facteur causal de toutes les pathologies urticariennes, la rupatadine devrait être efficace dans le soulagement des symptômes des états urticariens autres que l'urticaire idiopathique chronique, comme l'indiquent 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 45 minutes 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 est linéaire pour une dose entre 10 et 20 mg après l'administration d'une dose unique et de doses répétées. Après une dose journalière de 10mg pendant une semaine, la C_{max} moyenne était de 3,8 ng/ml.

La concentration plasmatique suit 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 d'une heure. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) ne fut pas modifiée par la prise d'aliments. Ces différences n'ont aucune influence clinique.

Métabolisme 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 sont insignifiantes. Ce qui signifie que la rupatadine est pratiquement entièrement métabolisée. En gros, les métabolites actifs, desloratadine et autres dérivés hydroxylés, représentent respectivement 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).

D'après des études *in vitro*, le potentiel d'inhibition de la rupatadine envers le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C19, ou l'UGT1A1 et l'UGT2B7 est peu probable. La rupatadine ne devrait pas

inhiber les transporteurs suivants dans la circulation systémique : OATP1B1, OATP1B3 et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) hépatiques et intestinaux. En outre, une faible inhibition de la glycoprotéine P (P-glycoprotein, P-gp) intestinale a été détectée.

D'après une étude *in vitro* sur l'induction des CYP, le risque d'induction du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4 par la rupatadine *in vivo* dans le foie est considéré comme peu probable. D'après une étude *in vivo*, la rupatadine agit comme un inhibiteur faible du CYP3A4.

Groupes spécifiques de patients

Dans une étude sur 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 volontaires âgés que chez les adultes jeunes. Cela est dû probablement à une diminution du métabolisme hépatique de premier passage chez les volontaires âgés. Ces différences ne sont pas appréciables pour 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 ne sont 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 personnes âgées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogènes, n'ont pas révélé de 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 supérieure au C_{max} atteint 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 au C_{max} obtenu 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 radio-marquée, 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 a été rapportée 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 materno - toxiques (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 (10mg/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)

Monohydrate de lactose
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette dans l'emballage à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette de PVC/PVDC/Aluminium
Boîtes de 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
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

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Espagne)
Téléphone : + 34 93 864 96 92
Fax : + 34 93 864 66 06
E-mail: corp@uriach.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE272045

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

Date de première autorisation: 18 avril 2005.
Date de dernier renouvellement: 11 mars 2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION DU TEXTE

11/2020 / 07/2022