

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rupatall 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient :
1 mg rupatadine (fumarate)

Excipients à effet notoire :

Saccharose 300 mg/ml

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) 1,00 mg/ml

Propylène glycol (E 1520) 200 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide, jaune

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rupatall 1 mg/ml solution buvable est indiqué pour le traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) chez les enfants de 2 à 11 ans (voir rubrique 5.1)
- l'urticaire chez les enfants de 2 à 11 ans (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Enfants de 2 à 11 ans.

Posologie chez les enfants avec un poids égal ou supérieur à 25 kg: 5 ml (5 mg rupatadine) de solution buvable une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Posologie chez les enfants pesant de 10 kg à moins de 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadine) de solution buvable une fois par jour, avec ou sans nourriture.

- Enfants de moins de 2 ans

L'administration du produit à des enfants de moins de 2 ans n'est pas conseillée par manque de données dans cette population (voir rubrique 4.4).

- Adultes et adolescents (de plus de 12 ans)

Chez les adultes et les adolescents (de plus de 12 ans) il est préférable d'administrer rupatadine 10 mg comprimés.

- 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 n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Par voie orale.

Instructions:

- Pour ouvrir le flacon, appuyez sur l'opercule et faites-le tourner en sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Prenez la seringue pour administration orale, introduisez-la dans le bouchon perforé et retournez le flacon.
- Remplissez la seringue pour administration orale de la dose prescrite.
- Administrez directement avec la seringue pour administration orale.
- Lavez la seringue pour administration orale après l'emploi.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité de la solution buvable de rupatadine n'a pas été démontrée chez les enfants de moins de 2 ans.

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).

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

La sécurité d'un point de vue cardiaque du rupatadine 10 mg comprimés a été confirmée par une étude approfondie QT/QTc chez les adultes. 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.

Une augmentation des taux sériques de la créatine phosphokinase, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ainsi que des anomalies des tests fonctionnels hépatiques sont des effets indésirables qui ont parfois été rapportés avec les comprimés à 10 mg de rupatadine chez des adultes.

Ce médicament contient du saccharose; il peut donc être mauvais pour les dents. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle, il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient 200 mg de propylène glycol par ml.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par millilitre, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la solution buvable de rupatadine chez des enfants.

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: une administration simultanée avec du jus de pamplemousse multiplie par 3,5 l'exposition systémique au comprimé à 10 mg de rupatadine. Cela se produit parce que le pamplemousse contient une ou plusieurs substances qui inhibent la CYP3A4 et qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette CYP3A4, comme la rupatadine. En outre, on a suggéré que le pamplemousse peut affecter les systèmes de transport intestinal des médicaments, tels que la glycoprotéine P. Le jus de pamplemousse ne doit pas être pris simultanément.

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 comprimés 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.

Interaction 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

L'utilisation de rupatadine au cours d'un nombre limité (2) de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet délétère de la rupatadine sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. 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

Dans une étude clinique, la rupatadine 10 mg n'a eu aucune influence sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. L'attention est cependant de rigueur avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, jusqu'à ce que l'on connaisse la réaction individuelle du patient à la rupatadine.

4.8 Effets indésirables

Des études cliniques ont été réalisées avec la solution buvable de rupatadine chez un total de 626 enfants âgés de 2 à 11 ans. 147 de ces patients ont été traités avec 2,5 mg de rupatadine, 159 l'ont été avec 5 mg de rupatadine, 249 ont reçu un placebo et 71 ont reçu desloratadine.

Les fréquences des effets indésirables sont assignées comme suite :

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

Les fréquences des effets indésirables rapportés chez les patients traités avec la solution buvable de rupatadine dans les études cliniques, étaient les suivantes :

Terme des classes de systèmes d'organes		Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Placebo
<u>Fréquence</u>	<i>Terme préféré</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infections et infestations			
<u>Peu fréquent</u>	<i>Grippe</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Rhinopharyngite</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Infection des voies respiratoires supérieures</i>	1 (0,68%)	0	0
	Affections hématologiques et du système lymphatique			
<u>Peu fréquent</u>	<i>Eosinophilie</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Neutropénie</i>	0	1 (0,63%)	0
	Affections du système nerveux			
<u>Fréquent</u>	<i>Maux de tête</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Somnolence</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Peu fréquent</u>	<i>Etourdissements</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Affections gastro-intestinales			
<u>Peu fréquent</u>	<i>Nausées</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
<u>Peu fréquent</u>	<i>Eczéma</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Sueurs nocturnes</i>	0	1 (0,63%)	0
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
<u>Peu fréquent</u>	<i>Fatigue</i>	0	1 (0,63%)	0

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 chez les adultes et les enfants. Durant une étude de sécurité chez les adultes 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 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 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 TNF α , des cellules mastocytes humains et des monocytes. La pertinence clinique de ces données expérimentales observées doit encore être confirmée.

La solution buvable de rupatadine a eu un profil pharmacocinétique comparable chez les enfants de 6 à 11 ans et chez les adultes (> 12 ans): un effet pharmacodynamique a également été observé (suppression de la zone de papules oedémateuses, effet antihistaminique) après 4 semaines de traitement. Dans une étude de confirmation randomisée en double aveugle contre placebo, menée chez des enfants âgés de 6 à 11 ans présentant une rhinite allergique persistante, on a démontré que la solution

buvable de rupatadine réduisait plus fort les symptômes nasaux (rhinorrhée et prurit du nez, de la bouche, de la gorge et/ou des oreilles) que le placebo chez les enfants présentant une rhinite allergique persistante, après 4 et 6 semaines de traitement. En outre, on a observé pendant toute la durée de l'étude une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au placebo.

L'urticaire chronique spontanée a été étudiée comme un modèle clinique pour évaluer l'efficacité des composés anti-H₁ sur toutes les formes d'urticaires, puisque la physiopathologie sous-jacente est similaire, quelle que soit l'étiologie, et en fait ces maladies chroniques peuvent être plus facilement recrutés pour une étude clinique. L'urticaire est une maladie induite par les mastocytes, et l'histamine ainsi que d'autres médiateurs (FAP, cytokines) sont les principaux médiateurs impliqués dans le développement de toutes lésions urticariennes. Puisque que la rupatadine a la capacité de bloquer la libération d'histamine et d'autres médiateurs inflammatoires, elle devrait apporter un soulagement efficace pour les autres formes d'urticaire, en plus de l'urticaire spontanée chronique, comme recommandé dans les directives cliniques.

L'efficacité de la solution buvable rupatadine dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les enfants âgés de 2-11 ans a été démontrée lors d'une étude multicentrique, randomisée, active et contrôlée contre placebo. Au total, 206 enfants ont été inclus. 113 d'entre eux étaient âgés de 2-5 ans et 93 d'entre eux étaient âgés de 6-11 ans. Les enfants ont été traités avec de la rupatadine (n= 66), un placebo (n= 69) ou de la desloratadine (n= 71). La dose de rupatadine administrée était de 2,5 mg chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg et de 5 mg chez les enfants pesant plus de 25 kg. La dose de desloratadine administrée était de 1,25 mg chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg et de 2,5mg chez les enfants pesant plus de 25 kg. Une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo a été démontrée dans la variation moyenne du score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (SAU7 ; incluant urticaire, et prurit), le critère principal, évalué après 6 semaines de traitement (rupatadine - 11,77 vs placebo -5,55 ; p < 0,001). Le pourcentage moyen de réduction du nombre de cas d'urticaire hebdomadaire à la fin de l'étude par rapport au point de référence au début de l'étude était de 56,7 % avec la rupatadine, de 49,4 % avec la desloratadine et de 22,7 % avec le placebo. Le pourcentage moyen de réduction du nombre de cas de prurit à la fin de l'étude par rapport au point de référence au début de l'étude était de 56,8% avec la rupatadine, de 46,7% avec la desloratadine et de 33.4% avec le placebo. Une amélioration plus importante a été obtenue avec les deux traitements actifs (la rupatadine et la desloratadine) qu'avec le placebo concernant la réduction de l'urticaire et du prurit, alors que ces résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les traitements actifs. Un pourcentage de patients réagissant au traitement à plus de 50% concernant le score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (échelle SAU7 ; urticaire et prurit) a été observé chez 61% des enfants traités avec la rupatadine contre 36 % des enfants traités avec le placebo, et 54% des enfants traités avec la desloratadine.

Les études cliniques menées chez des volontaires (n = 393) et des patients (n = 2650) souffrant de rhinite allergique et d'urticaire idiopathique chronique n'ont pas révélé d'effet significatif à l'électrocardiogramme lorsque les comprimés de rupatadine ont été administrés à des doses allant de 2mg à 100 mg.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la solution buvable de rupatadine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de rhinite allergique et d'urticaire chronique (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Patients pédiatriques

Dans les sous-groupes d'enfants 2-5 ans et 6-11 ans, la rupatadine a été rapidement absorbée et la C_{max} moyenne était respectivement de 1,9 et 2,5 ng/ml après l'administration de doses orales répétées. En ce qui concerne l'exposition, les valeurs de la moyenne de la surface totale sous la courbe (ASC) étaient de 10,4 ng.heure/ml chez les enfants âgés de 2-5 ans et de 10,7 ng.heure/ml chez les enfants âgés de 6 -11 ans.

Toutes ces valeurs étaient comparables à celles obtenues chez les adultes et les adolescents.

La demi-vie d'élimination moyenne de la rupatadine chez les enfants âgés de 2-5 ans était de 15,9 heures, et de 12,3 heures chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, ce qui est plus long que ce qui a été signalé pour l'administration de comprimés chez les adultes et les adolescents.

Effet de la prise d'aliments

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'interaction entre la solution buvable de rupatadine et les aliments. L'influence des aliments a cependant été étudiée chez des adultes et des adolescents avec les comprimés à 10 mg de rupatadine. La prise d'aliments augmente l'exposition systémique (ASC) à la rupatadine d'environ 23%. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) n'a pas été influencée par la prise d'aliments. Ces différences n'ont aucune signification clinique.

Métabolisme et élimination

Dans une étude d'excrétion menée chez des adultes, 34,6% de la quantité de rupatadine administrée ont été retrouvés dans l'urine, et 60,9% dans les fèces qui ont été 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse 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 supérieures 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 supérieures au C_{max} obtenu après administration de 10 mg de rupatadine. 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 à 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

Propylène glycol (E 1520)

Acide citrique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Saccharine sodique

Saccharose

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)

Jaune de quinoléine (E 104)

Arôme de banane (mélange de substances aromatisantes, de préparations aromatisantes et de substances aromatisantes naturelles, et propylène glycol)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

La durée de conservation après première ouverture est la même que la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 120 ml avec bouchon perforé en polyéthylène de basse densité (LDPE) avec fermeture de sécurité enfant en polyéthylène de haute densité (HDPE), présenté dans une boîte en carton. Il est fourni avec une seringue pour administration orale (en polypropylène, polyéthylène) de 5 ml, graduée par 0,25ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit 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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE418153

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

Date de première autorisation : 16/04/2012

Date de dernier renouvellement: 20/07/2016

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

12/2020 / 07/2022