

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RINIALER 10 mg comprimés

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RINIALER 10 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

10 mg de rupatadine (sous forme de fumarate)

Excipients : lactose 57.57 mg sous forme de lactose monohydraté

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 l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans)

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et adolescents (de plus de 12 ans)

La posologie recommandée est de 10 mg (1 comprimé) une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Il n'est pas recommandé d'utiliser rupatadine 10 mg comprimés chez l'enfant de moins de 12 ans. Chez l'enfant âgé 2 à 11 ans l'administration de rupatadine 1 mg/ml solution orale est conseillée.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

En l'absence d'expérience clinique chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique, l'utilisation de rupatadine 10 mg comprimés n'est pas recommandée actuellement chez ces patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la rupatadine ou à l'un des excipients.

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).

L'innocuité cardiaque de la rupatadine a été évaluée à l'aide d'une étude du QT/QTc approfondie. La rupatadine, administrée à des doses représentant jusqu'à 10 fois la dose thérapeutique, n'a pas eu d'effet sur l'ECG et n'entraîne donc pas de risque cardiaque. La prudence est cependant recommandée chez les patients présentant une prolongation de l'intervalle QT, une hypokaliémie non corrigée ou en présence de pathologies proarythmiques telles qu'une bradycardie cliniquement significative ou une ischémie myocardique aiguë.

Rupatadine 10 mg comprimés doit être administré avec prudence chez les personnes âgées (à partir de 65 ans). Bien que dans l'ensemble, aucune différence en termes d'efficacité ou de sécurité n'ait été observée lors des essais cliniques, une plus grande sensibilité de certains sujets plus âgés ne peut pas être exclue en raison du faible nombre de personnes âgées incluses dans les essais (voir rubrique 5.2).

Se reporter à la rubrique 4.2 pour l'administration chez l'enfant de moins de 12 ans et chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale ou hépatique.

En raison de la présence de lactose monohydraté dans rupatadine 10 mg comprimés, ce médicament est contre-indiqué chez patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose - galactose (maladies héréditaires rares).

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

Les études d'interaction ont été réalisées chez l'adulte et l'adolescent (âgé plus de 12 ans) avec des comprimés de 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 20 mg de rupatadine et de kétoconazole ou d'érythromycine multiplie respectivement par 10 et par 2 à 3 l'exposition systémique à la rupatadine. Ces modifications n'ont pas été associées à un allongement de l'intervalle QT ou à une augmentation des effets indésirables, par rapport à l'administration séparée de chaque médicament.

Interaction avec le pamplemousse : L'administration concomitante de jus de pamplemousse a multiplié par 3,5 l'exposition systémique de la rupatadine. Du jus de pamplemousse ne doit pas être pris simultanément (voir rubrique 4.4).

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 induit des effets marginaux lors de certains tests de performance psychomoteurs, bien que ces effets n'aient pas été significativement différents de ceux induits par la consommation d'alcool seule. La dose de 20 mg a majoré les altérations causées par la consommation d'alcool.

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

Interaction avec les statines : Des augmentations 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 au niveau de l'isoenzyme CYP3A4 est inconnu. C'est pourquoi, la rupatadine doit être utilisée avec précautions quand son administration est associée aux statines.

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 maternel. Chez la femme, l'excrétion de la rupatadine dans le lait maternel est inconnue. Il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter/de s'abstenir du traitement par rupatadine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère..

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 comprimés n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, la prudence est recommandée avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, jusqu'à ce que la réaction individuelle du patient à la rupatadine ait été déterminée.

4.8 Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques, la rupatadine 10 mg a été administrée à plus de 2 025 patients adultes et adolescents, parmi lesquels 120 patients ont été traités pendant au moins un an.

Dans les études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquents ont été : somnolence (9,5 %), céphalées (6,9 %) et fatigue (3,2 %).

Dans la majorité des cas, les effets indésirables observés dans les essais cliniques ont été de sévérité légère à modérée et en général, il n'est pas nécessaire l'arrêt du traitement. Les fréquences sont présentées comme suit :

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1000$, à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

La fréquence des effets indésirables observés chez les patients traités par la rupatadine comprimés de 10 mg, pendant les essais cliniques et rapportés spontanément sont les suivants:

- *Infections et infestations*
 - *Peu fréquents*: Pharyngite. Rhinite.
- *Affections du système immunitaire*
 - *Rare*: réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, angio-œdème et urticaire inclus) *
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition*
 - *Peu fréquents*: Augmentation de l'appétit.
- *Affections du système nerveux*
 - *Fréquents*: Somnolence. Céphalées. Vertiges.
 - *Peu fréquents*: Troubles d'attention.
- *Affections cardiaques*
 - *Rare*: tachycardie et palpitations*
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*
 - *Peu fréquents*: Epistaxis. Sécheresse nasale. Toux. Gorge sèche. Douleur oropharyngée.
- *Affections gastro-intestinales*
 - *Fréquents*: Sécheresse buccale
 - *Peu fréquents*: Nausées. Douleur abdominale supérieure. Diarrhée. Dyspepsie. Vomissement. Douleur abdominale. Constipation,
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*
 - *Peu fréquents*: Eruption cutanée.
- *Affections musculo-squelettiques et des tissus sous-cutanés*
 - *Peu fréquents*: Dorsalgies. Arthralgies. Myalgies.
- *Troubles généraux et anomalies au site de l'administration*
 - *Fréquents*: Fatigue. Asthénie.
 - *Peu fréquents*: Soif. Malaise. Pyrexie. Irritabilité.
- *Investigations*
 - *Peu fréquents*: Élévation du taux sanguin de créatinine phosphokinase, augmentation de l'alanine aminotransférase. Augmentation de l'aspartate aminotransférase. Anomalies des tests hépatiques. Prise de poids.

* tachycardie et palpitations et des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, angioœdème et urticaire inclus) 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.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Dans une étude de sécurité clinique, la rupatadine administrée à la dose quotidienne de 100 mg pendant 6 jours a été bien tolérée. L'effet indésirable

le plus fréquent a été une somnolence. En cas d'ingestion accidentelle de doses très élevées, un traitement symptomatique et le soutien approprié des fonctions vitales doivent être mis en place.

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, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques. Certains métabolites (desloratadine et ses métabolites hydroxylés) conservent une activité antihistaminique et peuvent partiellement contribuer à l'efficacité générale du médicament.

Des études *in vitro* avec la rupatadine à des concentrations élevées ont montré une inhibition de la dégranulation des mastocytes induite par des stimuli immunologiques et non immunologiques ainsi que la libération de cytokines, notamment du TNF_α dans les mastocytes et monocytes humains. La pertinence clinique de ces données expérimentales observées reste à confirmer.

Des essais cliniques chez des volontaires sains (n=375) et des patients (n=2650) avec rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique n'ont pas montré d'effet significatif sur l'électrocardiogramme quand la rupatadine est administrée à des doses allant de 2 mg à 100 mg.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme modèle clinique d'urticaire, dans la mesure où la physiopathologie sous-jacente est similaire, quelle que soit l'étiologie de l'urticaire, et parce qu'il est plus facile de recruter des patients chroniques dans le cadre d'études prospectives. La libération d'histamine étant impliquée dans la cause de toutes les urticaires, on peut attendre de la rupatadine une efficacité dans le soulagement des symptômes d'autres formes d'urticaire, au-delà de l'urticaire chronique idiopathique, comme cela est préconisé dans les recommandations cliniques.

Dans un essai contrôlé versus placebo mené chez des patients présentant un urticaire chronique idiopathique, la rupatadine a été efficace pour réduire le score moyen du prurit par rapport aux valeurs initiales sur la période de traitement de 4 semaines (modifications par rapport au début de l'étude : rupatadine 57,5 %, placebo 44,9 %) et pour diminuer le nombre moyen de papules urticariennes (54,3 % versus 39,7 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, la rupatadine est absorbée rapidement, avec un t_{max} d'environ 0,75 heures après la prise. La C_{max} moyenne est de 2,6 ng/ml après une dose orale unique de 10 mg et de 4,6 ng/ml après une dose orale unique 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 l'administration d'une dose de 10 mg une fois par jour pendant 7 jours, la C_{max} moyenne a été de 3,8 ng/ml. La concentration plasmatique a suivi une courbe descendante bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 5,9 heures. Le taux de liaison de la rupatadine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 98,5 à 99 %.

La rupatadine n'ayant jamais été administrée par voie intraveineuse chez l'homme, il n'existe pas de données sur sa biodisponibilité absolue.

Effets de la prise d'aliments

La prise d'aliments augmente d'environ 23 % l'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) à la rupatadine. L'exposition à l'un de ses métabolites actifs et au principal métabolite inactif a été pratiquement identique (réduction respectivement d'environ 5 % et 3 %). Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de rupatadine a été prolongé d'une

heure. La concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$) n'a pas été affectée par la prise d'aliments. Ces différences n'ont pas de significativité clinique.

Métabolisme et élimination

Dans une étude de l'excrétion chez l'homme (avec 40 mg de ^{14}C -rupatadine), 34,6 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et 60,9 % dans les selles recueillies pendant 7 jours. La rupatadine administrée par voie orale subit un métabolisme présystémique important. Les quantités de substance active retrouvée sous forme inchangée dans l'urine et les selles ont été insignifiantes. Cela signifie que la rupatadine est presque complètement 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* réalisées sur des microsomes hépatiques humains indiquent que la rupatadine est métabolisée essentiellement par le cytochrome P450 (CYP 3A4).

Populations particulières

Dans une étude chez des volontaires sains menée pour comparer les résultats chez de jeunes adultes et des patients âgés, l'ASC et la $C_{\max}$ de la rupatadine étaient plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Cela est probablement dû à une diminution du métabolisme hépatique (premier passage hépatique) chez les sujets âgés. Ces différences n'ont pas été observées pour les métabolites analysés. La demi-vie moyenne d'élimination de la rupatadine chez des volontaires âgés et jeunes a été respectivement de 8,7 heures et 5,9 heures. Comme ces résultats pour la rupatadine et pour ses métabolites n'étaient pas cliniquement significatifs, il a été conclu qu'aucune adaptation n'est nécessaire lorsque la dose de 10 mg est administrée chez des sujets âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques, basées sur des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène, ne révèlent pas de risques particuliers pour l'homme

Des doses supérieures à 100 fois la dose clinique recommandée (10 mg) de rupatadine n'ont pas prolongé l'intervalle QTc ou QRS ni provoqué d'arythmies chez différentes espèces animales telles que le rat, le cochon d'Inde ou le chien. La rupatadine et l'un de ses principaux métabolites actifs chez l'homme, la 3-hydroxydesloratadine, n'ont pas affecté le potentiel d'activité cardiaque dans des fibres de Purkinje isolées de chien à des concentrations au moins 2 000 fois supérieures à la $C_{\max}$ atteinte après l'administration d'une dose de 10 mg chez l'homme. Dans une étude menée pour évaluer ses effets sur le canal HERG humain cloné, la rupatadine a inhibé ce canal à une concentration 1 685 fois supérieure à la $C_{\max}$ obtenue après l'administration d'une dose de 10 mg. La desloratadine, métabolite le plus actif, n'a pas eu d'effet à une concentration de 10 $\mu\text{mole} / \text{l}$. Les études de distribution tissulaire chez le rat avec la rupatadine radiomarquée ont montré que le produit ne s'accumule pas dans le tissu cardiaque.

Chez le rat une réduction significative de la fertilité des mâles et des femelles est apparue à la dose de 120 mg/kg/jour correspondant à une $C_{\max}$ de la rupatadine 268 fois supérieure à celle mesurée chez l'homme à dose thérapeutique (10 mg/j). Une toxicité fœtale (retard de croissance, ossification incomplète, résultats squelettiques mineurs) a été rapportée chez le rat uniquement à des doses maternotoxiques (25 et 120 mg/kg/j). Chez le lapin, il n'a pas été mis en évidence de toxicité de croissance pour des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé à des doses allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/j chez le rat et jusqu'à 100 mg/kg/jour chez le lapin, produisant une $C_{\max}$ respectivement 45 et 116 fois supérieure à celles mesurées chez l'homme à une dose thérapeutique (10 mg/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 MARCHÉ

BIAL – Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE