ANSM - Mis à jour le : 17/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WYSTAMM 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rupatadine..... 10 mg
Sous forme de fumarate de rupatadine

Pour un comprimé

Excipient(s) à effet notoire : 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

Posologie

Adultes et adolescents (de plus de 12 ans)

La posologie recommandée est de 10 mg (un comprimé) une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

L'utilisation de rupatadine 10 mg comprimés n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans. Chez les enfants âgés de 2 à 11 ans, il est recommandé d’administrer la solution buvable de rupatadine 1 mg/ml.

Sujet insuffisant rénal ou hépatique

L'utilisation de rupatadine 10 mg comprimés n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique en raison de l'absence de donnée dans ces populations.

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

Il convient de ne pas administrer la rupatadine de façon concomitante avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

L'association de rupatadine avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 doit être évitée, la prudence est recommandée lors d'une association avec des inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

L'ajustement de posologie des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (ex simvastatine, lovastatine) et des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit (ex ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) peut être nécessaire car la rupatadine peut augmenter la concentration plasmatique de ces substances (voir rubrique 4.5)

Une étude spécifique évaluant le retentissement sur le rapport QT/QTc, n'a pas mis en évidence de risque cardiaque. Au cours de cette étude, l'administration de rupatadine à des doses allant jusqu'à 10 fois la dose thérapeutique n'a pas entrainé de modification du tracé ECG. La prudence est cependant recommandée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie non corrigée ou en cas de pathologies proarythmiques telles qu'une bradycardie cliniquement significative ou une ischémie myocardique aiguë

Rupatadine 10 mg comprimé doit être administré avec prudence chez les personnes âgées (à partir de 65 ans). Bien que dans l'ensemble, les études cliniques ne révèlent pas de différence en terme d'efficacité et de tolérance du produit, le faible nombre de sujets âgés inclus dans ces essais ne permet pas d'exclure une possible sensibilité accrue chez certains patients agés (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 ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose - galactose (maladies héréditaires rares).

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

Des études d'interactions avec rupatadine 10 mg, comprimé ont été effectuées uniquement chez les adultes et les adolescents (âgés de plus de 12 ans).

Effets d'autres médicaments sur la rupatadine

L'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (ex : itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, néfazodone) doit être évitée, la prudence est recommandée lors d'une association avec des inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4 (érythromycine, fluconazole, diltiazem).

L'administration concomitante de 20 mg de rupatadine et de kétoconazole ou d'érythromycine a multiplié respectivement d'un facteur 10 et de 2 à 3 l'exposition systémique de la rupatadine. Ces modifications n'ont pas été associées à un allongement de l'intervalle QT ou à une augmentation des effets indésirables, en comparaison à chacun des principes actifs administrés séparément.

Interaction avec le pamplemousse : L'administration concomitante de jus de pamplemousse a multiplié par 3,5 l'exposition systémique de la rupatadine. Le jus de pamplemousse ne doit pas être pris lors de l'administration du traitement par la rupatadine.

Effets de la rupatadine sur d'autres médicaments :

Il faut être prudent lors de l'administration de la rupatadine avec d'autres médicaments métabolisés et à fenêtre thérapeutique étroite car la connaissance de l'effet de rupatadine sur les autres médicaments est limitée.

Interaction avec l'alcool : Des effets marginaux ont été observés lors des tests de performances psychomotrices réalisés suite à l'administration d'une dose de 10 mg de rupatadine après la consommation d'alcool, bien que les résultats de l'essai ne retrouvent pas une différence statistiquement significative par rapport à la prise d'alcool seule. La dose de 20 mg de rupatadine a majoré les altérations causées par la consommation d'alcool.

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : Comme avec d'autres antihistaminiques, des 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 exceptionnelle au cours d'essais cliniques menés avec la rupatadine. Le risque d'interaction avec les statines, dont certaines sont également métabolisées par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 n'est pas connu. Par conséquent, la rupatadine doit être utilisée avec précautions en cas d'administration concomitante avec les statines.

Interaction avec le midazolam : Une légère augmentation de la biodisponibilité du midazolam (Cmax et ASC) a été observée lors de l'administration concomitante de 10 mg de rupatadine avec 7,5 mg de midazolam. Par conséquent, la rupatadine agit comme un inhibiteur faible de l'isoenzyme CYP3A4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'utilisation de la rupatadine chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement fœto - embryonnaire, la parturition ou le développement post-natal des animaux traités (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de 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. La décision de poursuivre l'allaitement ou le traitement par la rupatadine devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité. Les études chez l'animal ont montré une réduction significative de la fécondité suite à des doses d'exposition supérieures à celles observées 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 eu 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, rupatadine 10 mg a été administrée à plus de 2043 patients, 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 (9,4 %), céphalées (6,9 %), fatigue (3,1 %), asthénie (1,5 %), sécheresse buccale (1,2 %) et vertiges (1,03 %).

Dans la majorité des cas, les effets indésirables observés dans les essais cliniques ont été de sévérité légère à modérée et en général, ils n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- fréquent (? 1/100 à 1/10),
- peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100).
- rare (? 1/10 000 à 1/1 000)

Les fréquences des effets indésirables notifiés chez les patients traités par rupatadine 10 mg comprimé au cours des études cliniques et lors de notifications spontanées ont été les suivantes:

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)**
Infections et infestations		Pharyngite Rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Vertiges Céphalées Somnolence	Troubles de la vigilance
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Gorge sèche Epistaxis Sécheresse nasale Douleur oro-pharyngée
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Douleur abdominale Douleur épigastrique Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgies Dorsalgies Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fatigue	Malaise Fièvre Soif Irritabilité
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase ALAT, aspartate aminotransférase ASAT) Elévation des CPK sanguines (créatine phosphokinases) Altérations des fonctions hépatiques. Prise de poids.

De plus, trois effets indésirables rares ont été signalés au cours de la période après l'autorisation de mise sur le marché : tachycardie, palpitations et réaction d'hypersensibilité (incluant réactions anaphylactiques, angioedème et urticaire) ont été rapportées après la commercialisation de rupatadine 10 mg, comprimé.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

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 une surveillance clinique doivent être apportés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihistaminiques pour usage systémique - code ATC : R06AX28.

La rupatadine est un antihistaminique de deuxième génération, de longue durée d'action, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques. Certains métabolites (desloratadine et ses métabolites hydroxylés) conservent des propriétés antihistaminiques et peuvent contribuer partiellement à l'efficacité du médicament.

Une inhibition de la dégranulation des mastocytes suite à des stimuli immunologiques ou non ainsi qu'une inhibition de la libération de cytokines, notamment du TNF? dans les mastocytes et monocytes humains ont été observés dans des tests *in vitro* avec des concentrations très élevées de rupatadine. La signification clinique de ces observations expérimentales *in vitro* restent à démontrer.

Des essais cliniques menés chez des volontaires sains (n=393) et des patients (n=2650) présentant une rhinite allergique ou une urticaire chronique idiopathique n'ont pas rapporté la survenue d'effets significatifs sur l'électrocardiogramme avec les doses de rupatadine 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 une urticaire chronique idiopathique, l'efficacité de la rupatadine a été mesurée en termes de réduction du 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 en termes de diminution du 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 comprise entre 10 et 20 mg après administration de doses uniques et 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, sa biodisponibilité absolue n'est pas établie.

Effets de la prise d'aliments

La prise d'aliments augmente d'environ 23 % l'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) de la rupatadine. Les variations étaient du même ordre de grandeur pour l'un des métabolites actifs et pour le principal métabolite inactif (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. Les variations observées n'ont pas eu de retentissement 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 pré-systémique important. La quantité de substance active retrouvée sous forme inchangée dans l'urine et les

selles est négligeable. Ces données révèlent une métabolisation quasi complète de la rupatadine. Le métabolite actif desloratadine et les autres dérivés hydroxylés représentent respectivement environ 27% et 48% de l'exposition systémique totale des substances actives. Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent une métabolisation essentiellement par le cytochrome P450 (CYP 3A4).

Sur la base d'études *in vitro*, l'inhibition des cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 et UGT2B7 par la rupatadine est peu probable. La rupatadine ne devrait pas inhiber les transporteurs hépatiques et intestinaux suivants : OATP1B1, OATP1B3 et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein). Par ailleurs, une faible inhibition de la P-gp intestinale (P-glycoprotéine) a été observée.

Une étude *in vitro* de l'induction des cytochromes par la rupatadine a montré qu'il est peu probable que la rupatadine ait un effet inducteur sur les cytochromes hépatiques suivants : CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. D'après une étude *in vivo*, la rupatadine agit comme un inhibiteur faible du CYP3A4.

Population particulière

Dans une étude réalisée chez des volontaires sains comparant les paramètres pharmacocinétiques chez les adultes jeunes et les sujets âgés, l'ASC et la C_{max} de la rupatadine étaient plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Ces observations peuvent s'expliquer par une probable diminution du métabolisme hépatique (premier passage hépatique) chez les sujets âgés. Ces différences n'ont pas été retrouvées pour les métabolites mesurés. La demi-vie moyenne d'élimination de la rupatadine chez des sujets volontaires âgés et jeunes a été respectivement de 8,7 heures et 5,9 heures. Ces résultats n'ayant pas été associés à des différences cliniquement significatives, il a été conclu à l'absence de nécessité de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets âgés traités à 10 mg.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénèse, 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?mole / 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 sur la croissance pour des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Il n'a pas été observé d'effet délétère sur le développement à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/j chez le rat et jusqu'à 100mg/kg/jour chez le lapin, produisant une C_{max} respectivement 45 et 116 fois

supérieure à celles mesurées chez l'homme à la 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, à l'abri 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 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de 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.

AVDA. CAMI REIAL, 51-57

08184 PALAU-SOLITÀ I PLEGAMANS

ESPAGNE

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

- 34009 382 884 0 7: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 382 885 7 5: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 384 158 5 8: 3 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 384 159 1 9: 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 384 161 6 9: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

- 34009 384 162 2 0: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 572 215 2 2: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 572 216 9 0: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II